

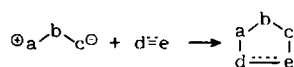
Intramolekulare 1,3-dipolare Cycloadditionsreaktionen

Von Albert Padwa^[*]

Nach dem allgemeinen Schema der intramolekularen 1,3-dipolaren Cycloadditionsreaktion lassen sich geeignet funktionalisierte 1,3-Dipole zu neuen anellierten Heterocyclen umsetzen. Derartige Reaktionen einiger 1,3-Dipole sind hier zusammengetragen; generelle Anwendungsmöglichkeiten und potentielle Analogien für diese Reaktionen werden aufgezeigt. Dieser Aufsatz hat zwar das unmittelbare Ziel, veröffentlichte Arbeiten zu sichten und miteinander in Beziehung zu bringen, doch bleibt zu hoffen, daß die Erörterung der ungelösten Probleme auch zu neuen Untersuchungen auf diesem fruchtbaren Gebiet anregen wird.

1. Einführung

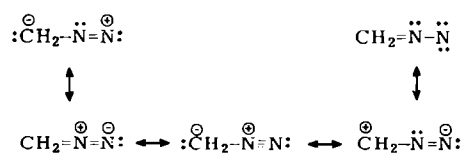
Huisgen et al. erkannten als erste in vollem Umfang das generelle Konzept und den Anwendungsbereich der 1,3-dipolaren Cycloaddition^[1–5], eines Reaktionstyps von beträchtlichem Wert für die Synthese fünfgliedriger Heterocyclen. Die Reaktion ist bimolekularer Natur und umfaßt die Anlagerung eines 1,3-Dipols an ein Mehrfachbindungssystem, so daß gemäß Schema 1 ein fünfgliedriger Ring entsteht.



Schema 1

Im Prinzip ist ein 1,3-Dipol ein System dreier Atome, auf die sich wie im Allyl-Anion vier π -Elektronen verteilen. Die drei Atome können hier eine nahezu beliebige Kombination aus C, O und N sein, während als Dipolarophil im Grunde genommen jede Doppel- oder Dreifachbindung in Frage kommt. Die Bezeichnung „1,3-Dipol“ rührt daher, daß solche Verbindungen nach der Valence-bond-Theorie nur in Form dipolarer, mesomerer Grenzstrukturen beschrieben werden können, wie es hier am Diazomethan gezeigt wird. Die extremen 1,3-dipolaren Formeln mit ihren komplementären nucleo-

philen und elektrophilen Zentren erklären die Neigung zur Anlagerung an π -Bindungen. Es muß sogar möglich sein, für alle Spezies, die sich in dieser Weise addieren, 1,3-dipolare Grenzstrukturen aufzuschreiben.



In Huisgens Gruppe wurde der Mechanismus 1,3-dipolarer Cycloadditionen^[1–3] systematisch untersucht. In den weitaus meisten Fällen wird die Reaktionsgeschwindigkeit nur geringfügig von der Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels beeinflusst, in dem die Reaktion abläuft. Die Unabhängigkeit von der Solvenspolarität^[6], die großen negativen Aktivierungsentropien^[7], die Stereospezifität und die Regiospezifität^[12] weisen auf einen hochgeordneten Übergangszustand hin. Wenn bei der Umsetzung eines unsymmetrischen Dipolarophils zwei isomere Reaktionsprodukte möglich sind, überwiegt in den meisten Fällen ein Isomer; häufig tritt das andere gar nicht auf^[8, 9].

Die wichtigste Frage bezüglich der Regiospezifität 1,3-dipolarer Cycloadditionen ist, ob bei der Anlagerung des 1,3-Dipols an die dipolarophile Verbindung die beiden neuen σ -Bindungen gleichzeitig oder nacheinander geknüpft werden. Aus den

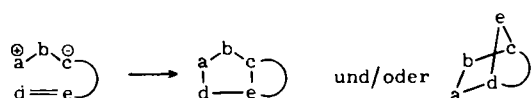
[*] Prof. Dr. A. Padwa
Department of Chemistry, State University of New York at Buffalo
Buffalo, New York 14214 (USA)

Ergebnissen des Huisgenschen Arbeitskreises ließ sich ableiten, daß eine einstufige Vierzentren-„no-mechanism“-Cycloaddition stattfindet, in deren Übergangszustand die beiden neuen Bindungen partiell, wenn auch nicht notwendigerweise im gleichen Ausmaß, ausgebildet sind^[1-3]. Das Symmetrie-Energie-Korrelationsdiagramm enthüllt, daß eine derartige thermische Cycloaddition ein erlaubter Prozeß ist^[2, 10, 11]. Als mechanistische Alternative wurde eine zweistufige Reaktion mit einem spingepaarten diradikalischen Zwischenprodukt vorgeschlagen^[12].

Die Regioselektivität 1,3-dipolarer Cycloadditionen war bis vor kurzem das am schwierigsten zu erklärende Phänomen. Für Deutungen auf der Basis eines konzertierten Übergangszustandes wurden sowohl elektronische als auch sterische Effekte herangezogen^[1-3, 13]. Eine Lösung dieses herausfordernden Problems stammt von Houk et al.^[14-17], die die Grenzor-bital-Methode benutzen, um den Einfluß der Substituenten auf Reaktionsgeschwindigkeit und Regioselektivität verständlich zu machen. Gemäß der Grenzor-bitalbehandlung 1,3-dipolarer Cycloadditionen^[14-18] wird die relative Reaktivität eines gegebenen 1,3-Dipols gegenüber einer Reihe von Dipolarophilen primär durch das Ausmaß der Stabilisierung bestimmt, die der Übergangszustand aufgrund der Wechselwirkung der Grenzor-bitalen der beiden Reaktanten genießt. Die Reaktionen wurden in drei Typen unterteilt^[18], je nachdem ob die dominierende Wechselwirkung zwischen dem obersten besetzten Molekülorbital (HOMO) des Dipols und dem untersten unbesetzten Molekülorbital (LUMO) des Dipolarophils besteht oder zwischen dem LUMO des Dipols und dem HOMO des Dipolarophils, oder ob diesen beiden Wechselwirkungen gleiche Bedeutung zukommt. Die Energien beider HOMOs werden durch elektronenliefernde (einschließlich Alkylgruppen) und konjugationsfähige Substituenten gehoben und die Energien beider LUMOs durch elektronenabziehende und konjugationsfähige Substituenten gesenkt^[14-17].

Auch das Regioselektivitätsproblem kann mit dem Grenzor-bital-Modell behandelt werden. Um die Additionsrichtung vorauszusagen, muß die relative Größe der Koeffizienten im HOMO und LUMO von 1,3-Dipol und Dipolarophil berechnet werden. Das bevorzugte Cycloaddukt geht aus der Vereinigung der Atome mit den größten Koeffizienten hervor. Zur weitergehenden mechanistischen Diskussion sei auf die Originalarbeiten verwiesen.

Trotz der umfangreichen Literatur, die sich mit bimolekularen 1,3-dipolaren Cycloadditionsreaktionen befaßt, wurden intramolekulare Beispiele nur wenig beachtet. 1,3-Dipole mit einer funktionellen Gruppe, die als Dipolarophil wirksam werden kann, sind hochinteressante Substrate. Die intramolekulare Cycloaddition eines geeignet funktionalisierten 1,3-Dipols ist ein allgemeines Prinzip zur Synthese neuer anellierter Heterocyclen (siehe Schema 2).

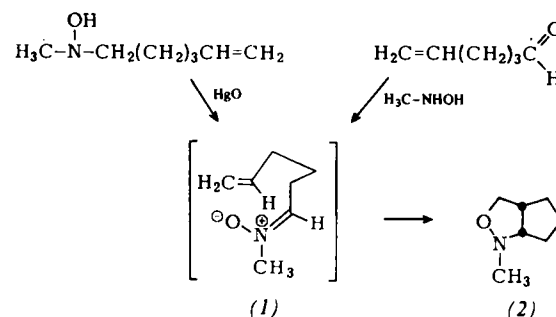


Schema 2

Im vorliegenden Aufsatz werden die Befunde über intramolekulare 1,3-dipolare Cycloadditionen zusammenfassend referiert.

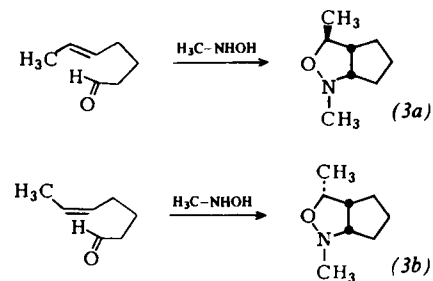
2. Nitrone

Bei Nitronen sind 1,3-dipolare Cycloadditionen mit einer Vielfalt von Dipolarophilen wie Alkinen, Alkenen, Isocyanaten, Isothiocyanaten, Thiocarbonylverbindungen, Phosphoranen, Sulfenen und Sulfinylverbindungen bekannt geworden^[19]. Alle diese Umsetzungen werden gewöhnlich so ausgeführt, daß man das Gemisch der beiden Komponenten in einem inerten Lösungsmittel erhitzt. Die Produkte lassen sich häufig leicht und in hohen Ausbeuten isolieren. Es sei darauf hingewiesen, daß die Cycloaddukte nicht immer stabil sind und in manchen Fällen interessanten Umwandlungen unterliegen. Liefert die Anlagerung eines einfachen Alkens an ein einfaches Nitron ein einfaches Isoxazolidin, so kann das anellierte bicyclische Isoxazolidin (2) entstehen, wenn die Alken- und die Nitronfunktion in geeigneter Weise im gleichen Molekül angeordnet sind. Diese synthetisch nützliche Idee untersuchten als erste LeBel et al.^[20], wobei sie Moleküle verwendeten, in denen die Nitroneinheit durch drei oder vier CH₂-Gruppen von der CC-Doppelbindung getrennt ist. Das ungesättigte



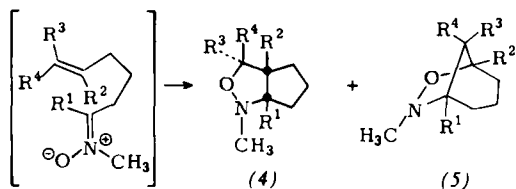
Nitron (1) wurde nicht isoliert, sondern entweder oxidativ aus einem *N*-Alkenylhydroxylamin oder durch Kondensation eines ungesättigten Aldehyds mit *N*-Methylhydroxylamin erzeugt.

Als man bei der Cycloaddition von *trans*- und *cis*-5-Heptenal ausging, fielen die Isoxazolidine (3a) bzw. (3b) an. Diese Ergebnisse zeigen, daß die intramolekulare Addition kinetisch kontrolliert abläuft und die Konfiguration des Olefins im

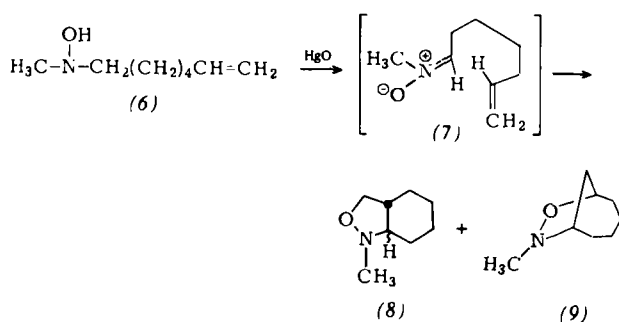


Produkt erhalten bleibt. Das *cis*-verknüpfte Bicyclo[3.3.0]octan-Gerüst entsteht bevorzugt, weil der Ringschluß zum hochgespannten *trans*-Isomer einen erheblich energiereicheren Übergangszustand erforderte.

Auch die Bildung des (anellierten) Bicyclo[3.3.0]octan-Systems (4) ist begünstigt, doch tritt das (überbrückte) Bicyclo[3.2.1]octan-System (5) dann auf, wenn Substituenten den Ringschluß zwischen der 2-Position des Alkens und der α-Position des Nitrons verhindern^[21]. Wenn zum Beispiel einer der Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ eine Methylgruppe ist



und die anderen Wasserstoffatome sind, entsteht ausschließlich (4), jedoch treten im Falle $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$ und $R^3 = R^4 = \text{H}$ etwa gleiche Mengen von (4) und (5) auf. Methylgruppen in diesen Positionen, d. h. $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, müssen sich im Übergangszustand, der zu (4) führt, ekliptisch zueinander orientieren. Wegen dieser starken sterischen Wechselwirkung kommt die konkurrierende Bildung von (5) zum Zuge.

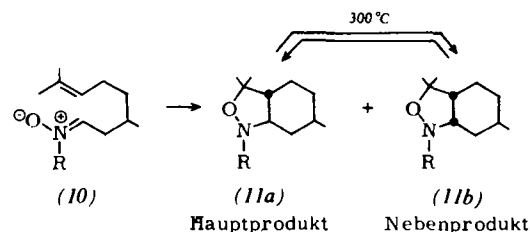


In die Untersuchungen wurde auch das homologe Nitron (7) einbezogen^[22]. Bei der Oxidation von *N*-(6-Heptenyl)-*N*-methylhydroxylamin (6) mit HgO entstand ein 2:1-Gemisch aus *cis*- und *trans*-*N*-Methyl-8-oxa-7-aza-bicyclo[4.3.0]nonan (8) und daneben ein Produkt mit der Bicyclo[4.2.1]nonanstruktur (9).

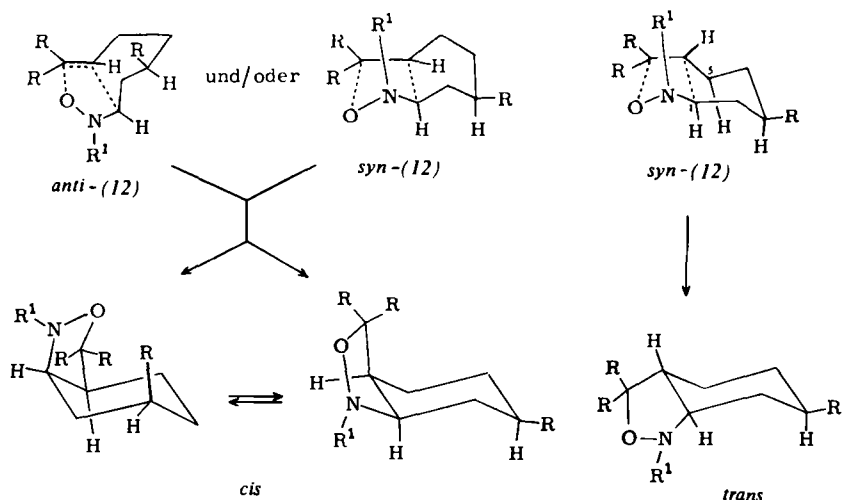
Unter den Bedingungen der kinetischen Kontrolle überwog auch bei der Kondensation von 6-Heptenal mit Methylhydroxylamin die *cis*-Anellierung [vgl. (8)]. Jedoch ließ sich zeigen, daß im Hauptprodukt (11a), das aus (+)-Citronellal und *N*-substituierten Hydroxylaminen erhältlich ist, die Ringe *trans*-anelliert sind. In diesem Falle war die Stereochemie

Isoxazolidins in das Nitron (10), das seinerseits zum Produkt mit der entgegengesetzten Stereochemie cyclisiert. Diese Isomerisierung ist ein Beispiel für die Reversibilität der intramolekularen Cycloaddition eines ungesättigten Nitrons. Beispiele für intermolekulare retro-1,3-dipolare Additionen von Nitron-Olefin-Addukten sind schon länger bekannt^[24]; zur obigen Umlagerung gibt es somit eine plausible Analogie.

Um die stereochemischen Befunde zu erklären, vermutete LeBel, daß der zur *cis*-Anellierung führende Übergangszustand



dem sich bildenden sechsgliedrigen Carbocyclus eine Twist-konformation aufzwingt. Aus einer schwach deformierten Sesselanordnung würde das *trans*-Isomer hervorgehen. Molekülmodelle deuten an, daß die Orbitalüberlappung sowohl in der *syn*- als auch in der *anti*-Konfiguration des intermediären Nitrons (12) eine *cis*-Verknüpfung der Ringe begünstigt. Dagegen ist eine wirksame Überlappung im Übergangszustand zum *trans*-anellierten Produkt im Falle des *anti*-konfigurierten Nitrons praktisch ausgeschlossen, und nur die besser geeignete *syn*-Anordnung öffnet den Weg zum Produkt. Es ist vernünftig anzunehmen, daß im Grundzustands-gleichgewicht das *anti*-konfigurierte Nitron überwiegt. Wenn nun die Aktivierungsenergie der *syn*→*anti*-Isomerisierung die gleiche Größenordnung besitzt wie jene der intramolekularen Addition, dann sollte das *cis*-Produkt bevorzugt entstehen. Ist andererseits die Rotationsbarriere in den Nitronen klein, dann sollte das Produktverhältnis nur vom Unterschied der freien Energien der zugehörigen Übergangszustände abhängen (Curtin-Hammett-Prinzip). Im Übergangszustand, der zum *trans*-Isomer führt, entwickelt sich eine ausgeprägte Wechselwirkung zwischen 1-H und der 5-Methylengruppe. Dadurch erhält die



temperaturabhängig: Bei hohen Temperaturen fielen wachsende Mengen von (11b) an^[23]. Bei 300°C ging das *trans*-anellierte Isoxazolidin (11a) zum Teil in das *cis*-Isomer über. Man interpretierte diesen Vorgang als thermische Überführung des

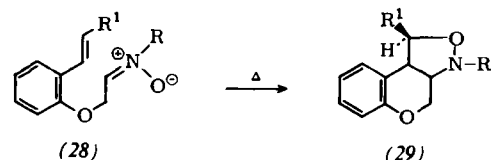
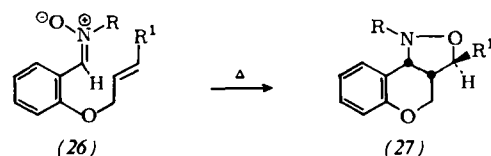
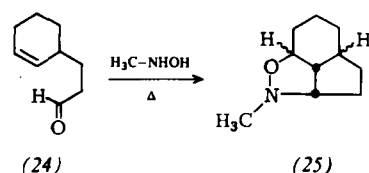
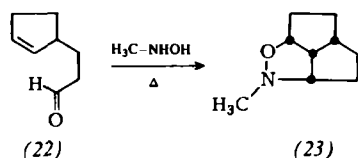
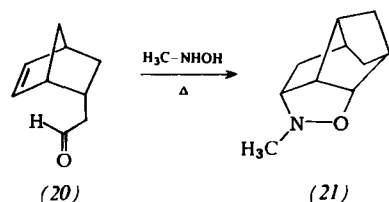
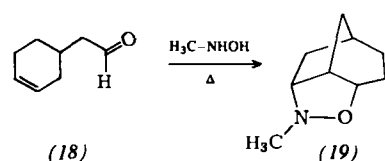
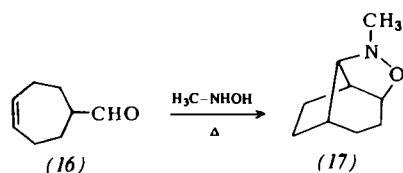
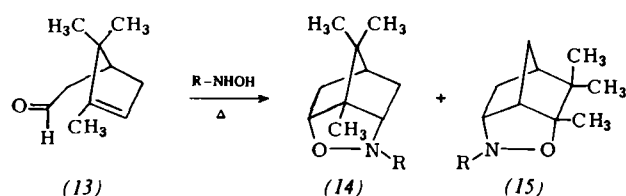
anscheinend weniger günstige Twistanordnung der Tetramethylenkette, die das *cis*-Isomer hervorbringt, die Möglichkeit, erfolgreich zu konkurrieren. Diese Modellvorstellung würde das beobachtete Isomerenverhältnis *cis*:*trans*=2:1 bei der

Kondensation von 6-Heptenal mit Methylhydroxylamin erklären. Beim Citronellal ist das *trans*-Produkt stabiler als sein *cis*-Isomer, und die Kontrolle im Sinne der Bildung des stabileren Produkts überwiegt.

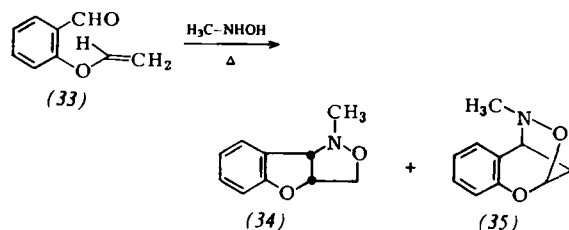
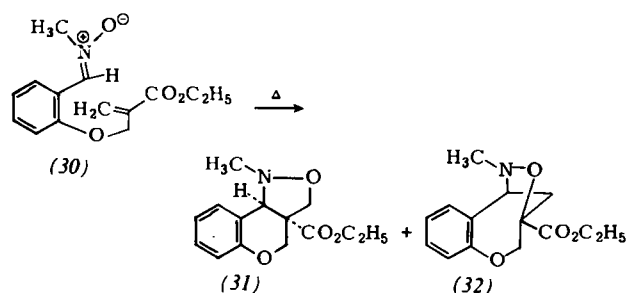
LeBel et al. demonstrierten durch die Darstellung einer Vielfalt polycyclischer Isoxazolidine^[21, 25-27] die Nützlichkeit und die synthetische Anwendungsbreite der intramolekularen 1,3-dipolaren Cycloaddition von Nitronen. Beispiele sind die Synthesen der Verbindungen (14), (15), (17), (19), (21), (23) und (25).

Von den obigen Ringschlußreaktionen vermutete man, daß sie durch elektrophilen Angriff des Nitron-Kohlenstoffatoms, das somit einem Carbeniumion-Zentrum ähneln sollte, auf die Doppelbindung eingeleitet werden^[25]. Zwischen einem einstufigen Prozeß und einem zweistufigen mit einem raschen zweiten Schritt wurde keine Entscheidung getroffen.

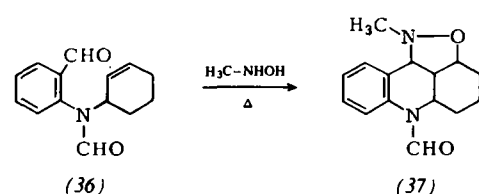
Oppolzer et al.^[28-30] erweiterten die intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition auf Nitronalkene, deren funktionelle Gruppen durch Ketten verbunden sind, die generell einen Benzolring und ein Heteroatom enthalten. Die Isoxazolidine (27) und (29) sind auf diesem Wege zugänglich.



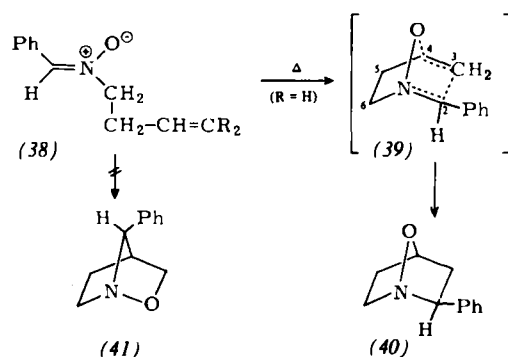
In der Mehrzahl der überprüften Fälle fand man eine *cis*-Anellierung der Heteroringe. Gelegentlich entstanden auch Addukte mit überbrückten Strukturen wie (32) und (35)^[28-30].



An die Stelle des Ethersauerstoffs kann auch eine Formamidogruppe treten; dabei resultiert der Tetrahydrochinolin-Abkömmling (37)^[28].

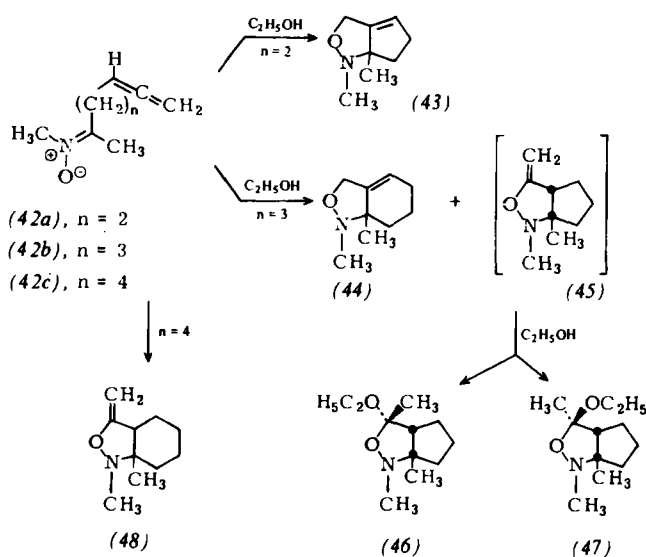


Wenn die Alkenfunktion an das Nitron-Stickstoffatom gebunden ist, entstehen nur überbrückte Strukturen^[31]. Im Falle des *N*-(3-Butenyl)nitrons (38) knüpft das terminale Alken-C-Atom die CC-Bindung.

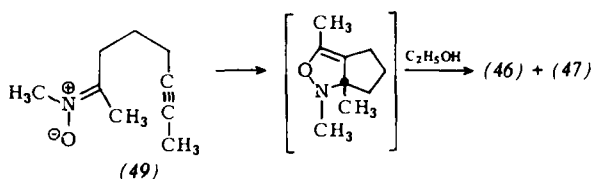


Die Cycloaddition des *N*-Butenylsystems tritt nicht ein, wenn $R = CH_3$, vermutlich wegen der beträchtlichen sterischen Hinderung im Übergangszustand. Daß (40) und nicht (41) entsteht, wurde der sterischen Destabilisierung des Übergangszustandes für die Bildung von (41) zugeschrieben^[31]. Dreiding-Modelle des Nitrons (38) deuten an, daß sich im Übergangszustand (39) nicht gleichzeitig eine wesentliche σ -Überlappung zwischen O und C-4 sowie zwischen C-2 und C-3 entwickeln kann, es sei denn, er nähme eine produktähnliche Geometrie an^[31]. Die bevorzugte Bildung von (40) könnte auch anhand elektronischer Faktoren erklärt werden, da nämlich dieses Isomer der elektronisch begünstigten Additionsrichtung eines Nitrons an ein monosubstituiertes Ethylen entspricht^[32].

Die intramolekulare Cyclisierung allenischer Nitroner erwies sich als Quelle neuer Bicyclen^[33]. Aus 5,6-Heptadien-2-on erhielt man durch Behandlung mit *N*-Methylhydroxylamin über das kurzlebige Nitron (42a) das ungesättigte bicyclische Isoxazolidin (43), und zwar durch intramolekulare Cycloaddition an die terminale Doppelbindung der Allenfunktion. Das homologe Nitron (42b) lieferte sowohl das bicyclische Addukt (44) als auch die stereoisomeren Isoxazolidine (46) und (47).

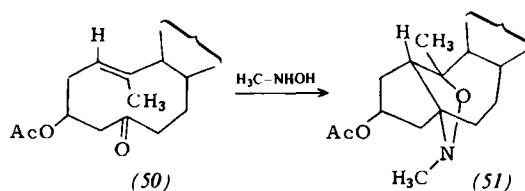


Diese Daten zeigen, daß zunächst durch Addition des Nitrons an die innere Bindung der Allengruppe das *exo*-Methylenisoxazolidin (45) entsteht. Durch die folgende säurekatalysierte Anlagerung von Ethanol bilden sich die Ketale (46) und (47). Ähnlich reagierte das acetylenische Nitron (49)^[33].

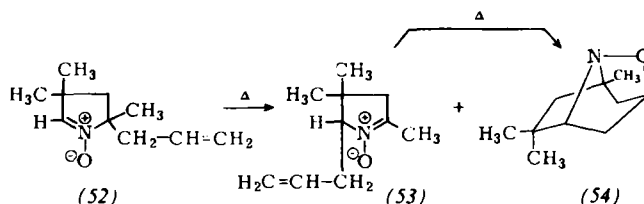


7,8-Nonadien-2-on liefert mit *N*-Methylhydroxylamin das Nitron (42c), das durch Anlagerung der Nitronfunktion an die innere Allendoppelbindung zum bicyclischen Addukt (48) cyclisiert. Welches Produkt bei diesen intramolekularen Ringschlußreaktionen gebildet wird, hängt offensichtlich vom Abstand zwischen der Allen- und der Nitrongruppe ab.

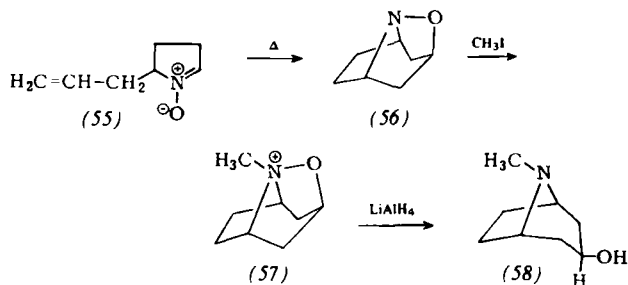
Bei der Umsetzung des 1(10)-ungesättigten *trans*-5-Oxo-5,10-secosteroids (50) mit *N*-Methylhydroxylamin entsteht ein nicht isolierbares Nitron, das spontan transanular in über



60 % Ausbeute zum *N*-Methylisoxazolidin-Derivat (51) cyclisiert^[34]. Offenbar fördert die Geometrie des *trans*-Cyclodecenonrings im modifizierten Steroid die transanulare 1,3-dipolare Cycloaddition. Im Gegensatz dazu geht das diastereomere 1(10)-ungesättigte *cis*-Nitronsystem keine intramolekulare 1,3-dipolare Addition ein, weil die Doppelbindung zwischen C-1 und C-10 und das trigonale C-5 im *cis*-Cyclodecenonring zu weit voneinander entfernt sind.

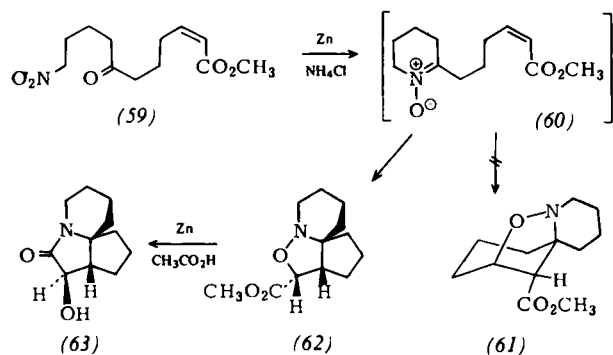


Bapat et al.^[35] beschrieben kürzlich das thermische Verhalten eines cyclischen Nitrons, des 5-Allyl-3,3,5-trimethyl-1-pyrrolin-*N*-oxids (52), welches beim Erhitzen in einem inerten Lösungsmittel sowohl das Produkt einer Cope-Umlagerung (53) als auch das interne Cycloaddukt (54) bildet. Das Verhältnis der Umlagerungsprodukte änderte sich als Funktion der thermischen Bedingungen. Einstündiges Erhitzen von (52) in siedendem Toluol erbrachte (53) als einziges isolierbares Produkt. Dieses umgelagerte Nitron (53) ging in siedendem Xylol langsam in das Cycloaddukt (54) über, das sich am

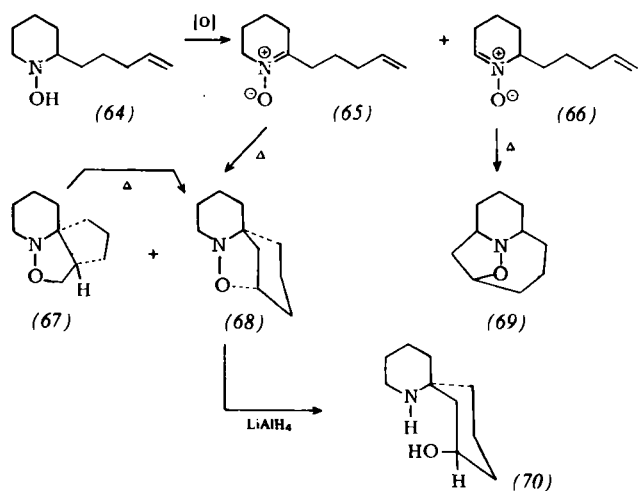


bequemsten durch fünfstündiges Erhitzen von (52) in siedendem Xylol darstellen ließ. Man kann daher die Bildung des Cycloaddukts (54) dem Ringschluß des umgelagerten Nitrons (53) zuschreiben.

Die intramolekulare dipolare Addition von 5-Allyl-1-pyrrolin-*N*-oxid (55) erwies sich als Weg zum Cycloaddukt (56), einer nützlichen Vorstufe des Tropangerüsts^[36]. Methylierung von (56) mit Methyljodid und Reduktion des Quartärsalzes (57) mit Lithiumtetrahydridoaluminat lieferte das Pseudotropin (58).



Ein elegantes Konzept zur Synthese des Histrionicotoxin-Gerüsts durch intramolekulare Cyclisierung einer Nitron- mit einer aktivierten Olefinfunktion haben kürzlich zwei Arbeitsgruppen^[37, 38] zu realisieren versucht. Man erachtete den Ringschluß des Nitronesters (60) als vielversprechende Möglichkeit, das gewünschte Ringsystem (61) zu erzeugen, das anschließend modifiziert werden sollte. Jedoch erbrachte die Behandlung des Nitroketons (59) mit Zink und Ammoniumchlorid in wäßrigem Methanol nur das Cycloaddukt (62), wohl über die spontane Cyclisierung der unbeständigen Nitronzwischenstufe (60). Ein chemischer Hinweis auf die Struktur von (62) war die Spaltung der Stickstoff-Sauerstoff-Bindung mit Zink und Essigsäure und der erneute Ringschluß zum Hydroxylactam (63). Daß die Nitroncyclisierung zu (62) und nicht zu (61) führt, wurde den stärkeren sterischen Wechselwirkungen im Übergangszustand zu (61) zugeschrieben^[37].

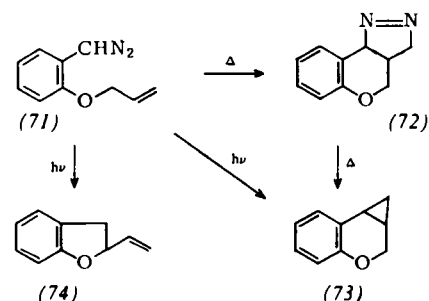


Interessanterweise resultierte der Ringschluß des nahe verwandten ungesättigten Nitrons (65) in der Bildung der beiden Regioisomere (67) und (68)^[38]. Sowohl das Nitron (65) als auch kleinere Mengen des isomeren Nitrons (66) entstanden durch Oxidation des Hydroxylamin-Derivats (64). Das Hauptprodukt der Cycloaddition, (67), konnte thermisch zur thermodynamisch stabileren Verbindung (68) mit Bicyclo[3.2.1]octan-Teilstruktur isomerisiert werden, vermutlich über eine 1,3-dipolare Cycloreversion. Die Reduktion der Stickstoff-Sauerstoff-Bindung von (68) lieferte das *cis*-1-Aza-spiro[5.5]undecan-8-ol (70), d. h. das Gerüst des Histrionicotoxins (ohne Seitenketten)^[37, 38].

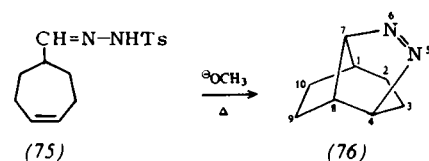
3. Diazoalkane

1,3-Dipolare Cycloadditionen von Diazoalkanen an Mehrfachbindungen wurden 1888 erstmals von *Buchner*^[39] beob-

achtet. Seither sind viele Beispiele in der Literatur erschienen^[1-5], jedoch befassen sich nur wenige Arbeiten mit der intramolekularen Addition von Diazoalkanen an CC-Doppelbindungen. *Kirmse* und *Dietrich*^[40] erhielten bei der Thermolyse von (71) das 1-Pyrazolin (72) in 80% Ausbeute. Beim weiteren Erhitzen spaltete (72) Stickstoff ab und ging in das Cyclopropan (73) über. Im Gegensatz zur Thermolyse erbrachte die Photolyse von (71) ein Gemisch aus (73) und (74).

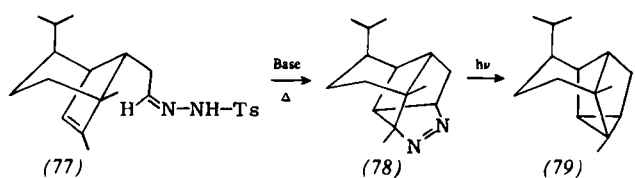


Das Hauptprodukt der Umsetzung von 4-Cycloheptencarbaldehyd-tosylhydrazon (75) mit Methanolat wurde als 5,6-Diazatricyclo[5.3.0.0^{4,8}]dec-5-en (76) identifiziert^[41]. Dieses Produkt bildete sich durch intramolekulare 1,3-Cycloaddition der Diazomethanfunktion des Moleküls an die Doppelbindung. Die Autoren stellten fest, daß die Doppelbindung den Zerfall des Tosylhydrazon-Anions erheblich beschleunigt und



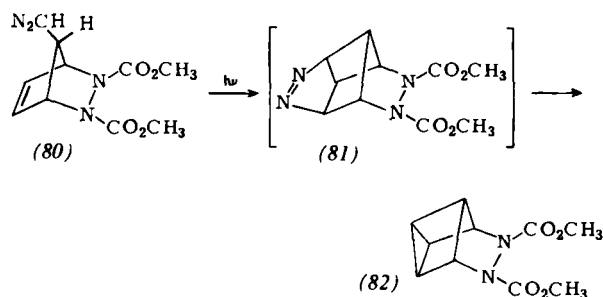
daß die Cycloaddition der Diazomethangruppierung viel rascher abläuft als die konkurrierende Carbenbildung. Normalerweise entstehen Pyrazoline aus nicht aktivierten Doppelbindungen als Dipolarophil sehr langsam^[1]. Die beträchtliche Erniedrigung der Zersetzungstemperatur des Tosylhydrazon-Anions schrieb man einer Nachbargruppenbeteiligung der Doppelbindung zu^[41].

Eine ähnliche interne Cycloaddition vollzog sich, als das Lithiumsalz des Tosylhydrazons (77) auf 120°C erhitzt wurde^[42]. Das in 81% Ausbeute erhaltene Addukt (78) wurde photolytisch in das Cyclopropacampfen (79) überführt. Die



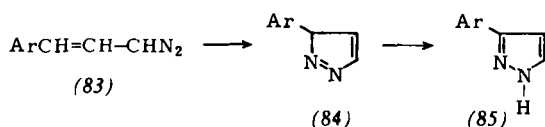
leicht eintretende intramolekulare Cycloaddition des intermediären ungesättigten Diazoalkans unter Bildung von (78) geht vermutlich auf die Nähe der beiden reagierenden Funktionen und auf die Aktivierung der Doppelbindung durch ihre Spannung zurück.

Trost et al.^[43, 44] haben kürzlich einen einfachen Zugang zum 7,8-Diazatetracyclo[3.3.0.0^{2,4}.0^{3,6}]oct-7-en-System entwickelt. Die Photolyse der Diazoverbindung (80) erzeugte das



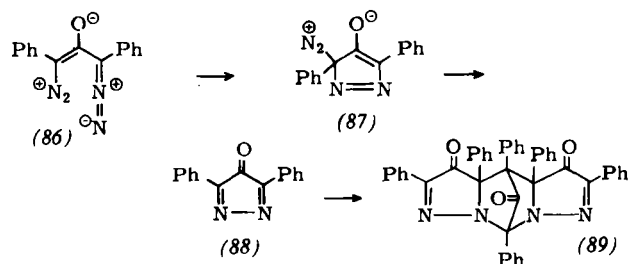
Gerüst (82) dieses Systems in brauchbarer Ausbeute. Im Licht von Hoffmanns Berechnungen über die Geometrie der Singulett-Carben-Additionen^[45] ist die erfolgreiche photolytische Überführung von (80) in (82) recht interessant. Diese Rechnungen zeigen, daß bei der konzertierten Cycloaddition das p-Orbital des Carbens eine Überlappung vom σ -Typ mit einem Ende der ethylenischen π -Bindung eingeht. Daraus resultiert eine unsymmetrische Konfiguration, die das von (80) abgeleitete Carben ohne schwerwiegende Verzerrungen des starren bicyclischen Gerüsts nicht einnehmen kann. Die Autoren vermuteten daher, daß sich zunächst durch 1,3-dipolare Addition der Diazogruppe an die Doppelbindung das Pyrazolin (81) bildet. Durch Abspaltung von Stickstoff aus dieser kurzlebigen Zwischenstufe würde dann (82) entstehen. Allerdings müßte die Photoreaktion (80) \rightarrow (81) von einem hoch schwingungsangeregten Grundzustand ausgehen, da photochemische 1,3-dipolare Cycloadditionen symmetrieverboten sind.

1935 wurde kurz berichtet, daß 3-Diazopropen bei Raumtemperatur langsam in Pyrazol übergeht^[46, 47]. Spätere Untersuchungen charakterisierten dies als allgemeine Reaktion dieser Klasse von Diazoverbindungen^[48–50]. Aus dem kleinen ρ -Wert der Cyclisierung von 1-Aryl-3-diazopropenen (83),



der Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit durch Arylkonjugation mit der CC-Doppelbindung und der relativen Unempfindlichkeit der Reaktionsgeschwindigkeit gegen strukturelle Veränderungen leiteten Hart und Brewbaker^[50] ab, daß der Ringschluß der 3-Diazalkene zu Pyrazolen eine intramolekulare, konzertierte 1,3-dipolare Cycloaddition ist.

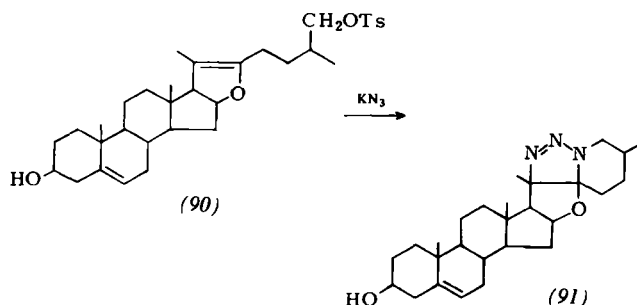
Ein ähnlicher Reaktionsverlauf wurde der thermischen Zersetzung des Bis-diazoketons (86) zugeschrieben^[51]. Das Reaktionsprodukt, das „Trimer“ (89), ließ das intermediäre Auftre-



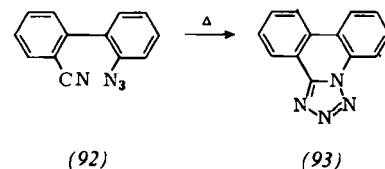
ten von 3,5-Diphenyl-1,2-diaza-4-cyclopentadienon (88) vermuten. Für seine Bildung wurde der electrocyclische Ringschluß des Bis-diazoketons (86) zu (87), gefolgt vom raschen Austritt von Stickstoff, vorgeschlagen. Die Überführung von (86) in (87) bietet damit ein weiteres Beispiel für die intramolekulare Cycloaddition von Vinyldiazomethanen zu Pyrazolen^[46–50].

4. Azide

Die Fähigkeit organischer Azide, bei thermischen Cycloadditionen als 1,3-Dipole zu wirken, ist wohlbekannt^[1–3]. Michael fand 1893 das erste Beispiel für diese Reaktion^[52]. Über intramolekulare Cycloadditionen von Aziden wurde gelegentlich berichtet^[53, 54]; systematische Daten sind aber nur für eine Reihe von Azidoalkenen verfügbar^[55]. Uhle berichtete, daß sich an den Austausch der *p*-Toluolsulfonatfunktion im Pseudodiosgenin-Derivat (90) mit Kaliumazid in Dimethylformamid die 1,3-dipolare Cycloaddition an die Enoether-Doppelbindung anschließt; dabei entsteht der Triazolin-Abkömmling (91)^[53].

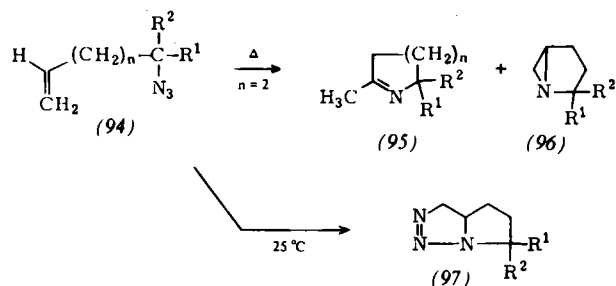


Obwohl sie weniger reaktiv sind als CC-Dreifachbindungen, gehen CN-Dreifachbindungen mit einigen organischen Aziden 1,3-dipolare Cycloadditionen ein^[5]. Die erste authentische Azidanlagerung an ein Nitril, abgesehen von Stickstoffwasserstoffsäure-Additionen, beobachtete man am 2'-Azido-2-biphenylcarbonitril (92)^[54]. Die Thermolyse von (92) ergab das Tetrazolophenanthridin (93), eine Reaktion, die man am besten als intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition charakterisiert.



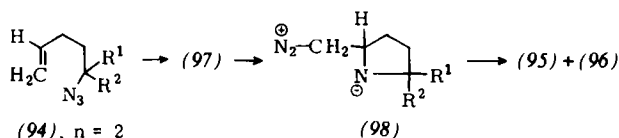
Logothetis^[55] beschrieb die Synthese einiger Alkenylazide (94) und ihre thermische Zersetzung zu 1-Azabicyclo[3.1.0]hexanen (96) und cyclischen Iminen (95), wobei die Pyrolysebedingungen variiert wurden. Als man bei 80°C in einem Kohlenwasserstoffsolvens thermolysierte, resultierte ein Gemisch aus cyclischen Iminen und 1-Azabicyclo[3.1.0]hexanen. Die isomeren Triazoline (97) bildeten sich dagegen in quantitativer Ausbeute beim zweimonatigen Stehen der ungesättigten Azide bei 25°C. Zersetzung der Triazoline unter den gleichen Bedingungen wie bei der Thermolyse der zugehörigen Azide lieferte (95) und (96). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde vorgeschlagen, daß die Triazoline bei der Zersetzung aller

untersuchten Alkenylazide als Zwischenstufen auftreten. Allylazid und 4-Azido-1-penten sind nicht in der Lage, ähnlich wie (94) eine interne 1,3-dipolare Cycloaddition unter Triazolinbildung einzugehen, wohl wegen der zu hohen Spannung der Produkte. Diese Azide zersetzen sich daher auch sehr

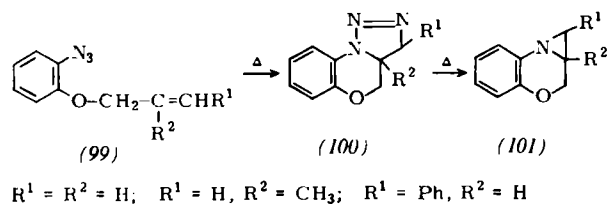


langsam, und Verbindungen analog zu (95) und (96) entstehen nicht. Zur Erklärung der Bildung von (95) und (96) wurde eine Reaktion über das Zwitterion (98) vorgeschlagen. Das Auftreten einer Nitrenzwischenstufe bei diesen Reaktionen wurde vollständig ausgeschlossen.

Intramolekulare 1,3-dipolare Cycloadditionen von Arylaziden mit Alkenyl-, Alkynyl- und Nitrilsubstituenten wurden kürzlich von Fusco et al.^[56] mitgeteilt. In siedendem Benzol zerfielen Verbindungen vom Typ (99) in die Aziridine (101).

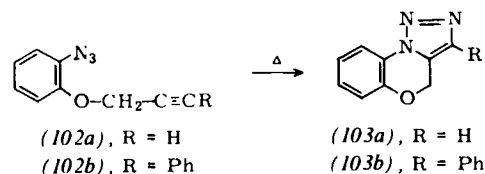


Die Reaktion beginnt mit der intramolekularen Cycloaddition unter Bildung des instabilen Triazolinsystems (100). Die Existenz einer solchen Zwischenstufe leitete man aus Versuchen ab, bei denen die Zersetzung von (99) bei Raumtemperatur in Hexadeuteriobenzol NMR-spektroskopisch verfolgt wurde. Über die Signale des Ausgangsazids und des Endprodukts hinaus wies das Spektrum deutlich einen Satz von Signalen auf, der dem Triazolin (100) zuzuordnen ist.

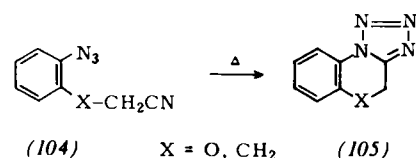


Die Thermolyse der entsprechenden Alkine (102) lieferte die Triazole (103) als einzige Zersetzungsprodukte. Dies ist das erste Beispiel einer intramolekularen Cycloaddition der Azidgruppe an eine acetylenische Funktion. Während die Umwandlung von (102b) nach 3 h vollständig war, verschwand (102a) unter den gleichen Bedingungen innerhalb von 15 min. Die höhere Reaktivität von (102a) war etwas unerwartet, da normalerweise konjugierte Alkine bessere Dipolarophile sind als nichtkonjugierte^[57]. Offensichtlich behindert der räumlich anspruchsvolle Phenylsubstituent in (102b) die Annäherung der reagierenden Gruppen und erniedrigt so die Geschwindigkeit der Cycloaddition.

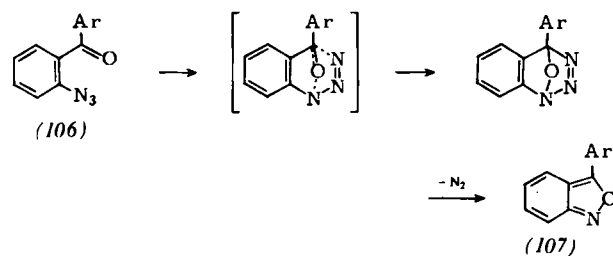
Ebenfalls untersucht wurde der Ringschluß des verwandten Azidonitrilsystems (104). Man interpretierte die Bildung der



Tetrazol-Derivate (105) als intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition. Bei intermolekularen Reaktionen setzten sich nur durch elektronenentziehende Substituenten aktivierte Nitrilgruppen mit Aziden um^[5]. Die *o*-Anordnung der beiden Funktionen in (104) bietet stereochemisch eine günstige Voraussetzung für die intramolekulare Cycloaddition. Im Falle $\text{X}=\text{O}$ dürfte eine Aktivierung durch das Sauerstoffatom für die erhöhte Reaktivität sorgen.



o-Substituierte Phenylazide zersetzen sich bekanntlich viel schneller als die *m*- oder *p*-Isomere. Diese Beschleunigung wurde in erster Linie bei solchen Systemen beobachtet, bei denen der *o*-Substituent α,β -ungesättigt ist und der Zerfall zu einer Cyclisierung führt. Mehrere Bearbeiter^[58] schlugen vor, daß dabei keine Nitrenzwischenstufen durchlaufen werden, sondern ein konzertierter Mechanismus wirksam ist, in dem Cyclisierung und Abspaltung von Stickstoff gleichzeitig stattfinden. Aufgrund kinetischer Untersuchungen erklärten Hall et al.^[59] den Ringschluß von *o*-Azidobenzophenonen (106) zu 3-Aryl-2,1-benzoisoxazolen (107) als intramolekula-

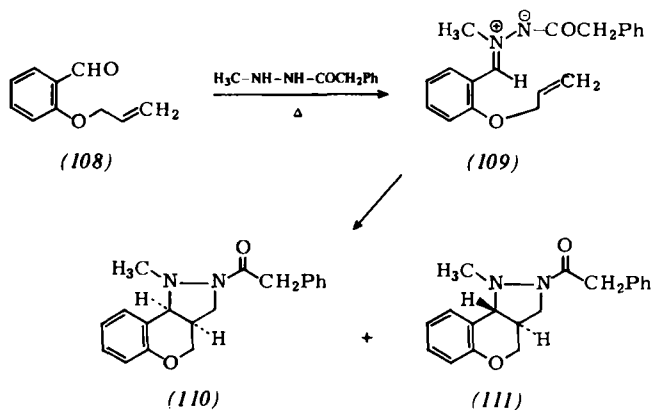


re 1,3-dipolare Cycloaddition an die Carbonylfunktionen. Der skizzierte Reaktionsverlauf trägt den kinetischen Beobachtungen Rechnung.

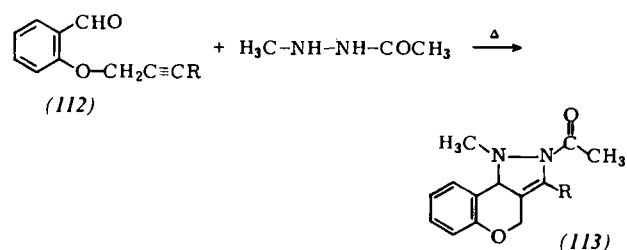
5. Azomethinimine

Diese 1,3-Dipole sind gewöhnlich nicht isolierbar, können jedoch aus lagerfähigen Vorstufen leicht freigesetzt und in situ zur Reaktion gebracht werden. Ein bequemes Verfahren zur Synthese einer Vielfalt von Azomethiniminen ist die Umsetzung 1,2-disubstituierter Hydrazine mit Carbonylverbindungen^[3]. Vom Huisgenschen Arbeitskreis^[3] wurde gezeigt, daß die so entstehenden 1,3-Dipole leicht mit olefinischen Dipolarophilen unter Bildung von Pyrazolidinen abgefangen werden können. Oppolzer^[60] dehnte diese Reaktion auf Systeme aus, unter denen hier besonders solche interessieren, die

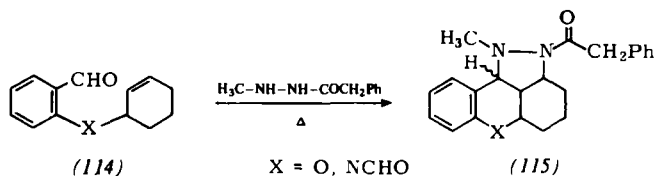
die Olefin- und die Azomethiniminfunktion im selben Molekül enthalten^[61, 62]. Beispielsweise ergab die Umsetzung von *o*-Allyloxybenzaldehyd (108) mit *N*-Methyl-*N'*-phenylacetylhydrazin die Cycloaddukte (110) und (111). Wahrscheinlich



tritt dabei die Azomethinimin-Zwischenstufe (109) auf, die rasch die intramolekulare Cycloaddition eingeht.

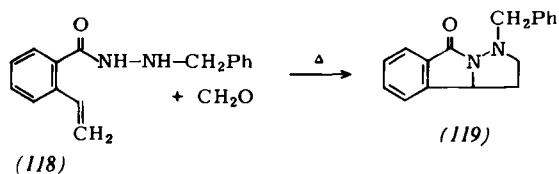
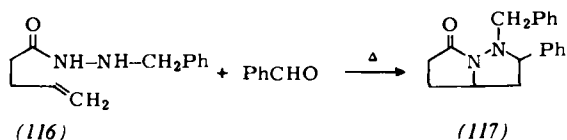


In ähnlicher Weise erbrachte das verwandte Acetylen-Derivat (112) mit *N*-Acetyl-*N'*-methylhydrazin das Cycloaddukt (113) in hoher Ausbeute^[62].

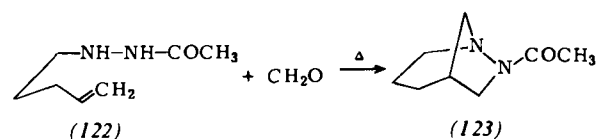
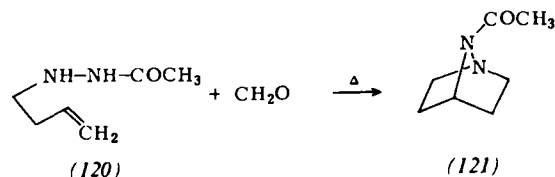


Oppolzer^[62] fand auch, daß man den Ethersauerstoff durch eine Formamidogruppe ersetzen und so zum Produkt (115), X = NCHO, kommen kann.

In weiteren Cyclisierungen wurden aus *N*-Benzyl-*N'*-(4-pentenyl)hydrazin (116) und Benzaldehyd sowie aus (118) und Formaldehyd die Cycloaddukte (117) bzw. (119) bereitet^[61]. Beide Reaktionen verlaufen über Azomethinimin-Zwischenstufen.

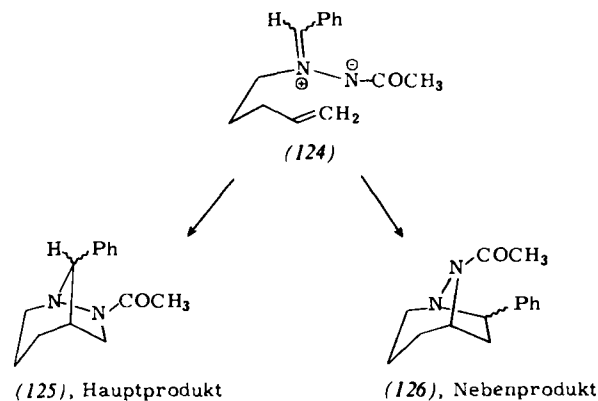


Aldehyde greifen nur am alkylierten Stickstoffatom von *N*-Acyl-*N'*-alkylhydrazinen an, so daß die regioselective Darstellung verschieden *N*-substituierter Pyrazolidine möglich ist. Wie *Oppolzer* darlegte, bietet die intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition dieser Azomethinimine eine bequeme und einfache Methode zur Synthese einiger neuartiger diazabicyclischer Ringsysteme. Zum Beispiel ergaben das Olefin (120) und sein Homologes (122) bei der Umsetzung mit Formaldehyd

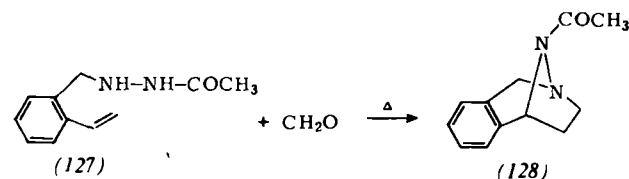


das 1,7-Diazabicyclo[2.2.1]heptan (121) bzw. das 1,7-Diazabicyclo[3.2.1]octan (123) in hohen Ausbeuten^[61].

Aus der Kondensation von (122) mit Benzaldehyd resultierte das kurzlebige Azomethinimin (124), das spontan zu einem Gemisch der beiden Strukturisomere (125) und (126) cyclisierte.



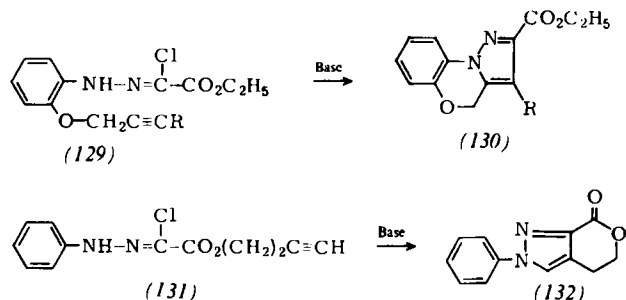
Das verwandte *N*-Acetyl-*N'*-(*o*-vinylbenzyl)hydrazin (127) unterliegt einer ähnlichen Reaktionsfolge, in der das partiell hydrierte 2,5-Imino-2-benzazepin (128) in 40 % Ausbeute entsteht.



6. Nitrilimine

Nitrilimine sind Verbindungen mit der Gruppierung $R-\overset{+}{N}=\overset{-}{N}-C-R'$. Der bequemste Weg zur Bereitung dieser Klasse von 1,3-Dipolen führt über die Einwirkung von tertiären Aminen auf Hydrazidsäurehalogenide wie (129) und (131)^[63]. Auch hier kann der 1,3-Dipol nicht isoliert werden;

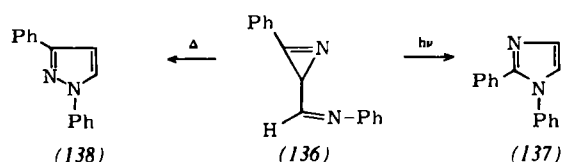
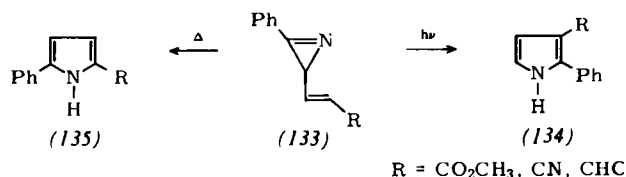
die dipolarophile Verbindung muß von vornherein im Reaktionsgemisch vorhanden sein. Setzt man aus (129) das Nitrilimin frei, so wird es bereitwillig durch die benachbarte Acetylenfunktion unter Bildung des Pyrazols (130) aufgenommen^[64]. Analog fällt bei der Behandlung von (131) mit Base das Cycloaddukt (132) an. Diese Ringschlüsse sind deshalb besonders interessant, weil es sich um Cycloadditionen nichtkonjugierter Alkine handelt, von Substanzen also, die gewöhnlich gegenüber Nitrilimin wenig reaktiv sind^[65]. Weiterhin orientieren sich monosubstituierte Acetylene in intermolekularen Cycloadditionen an Nitrilimine normalerweise so, daß 5-substituierte Pyrazole entstehen^[63, 65, 66]. Wie jedoch die Bildung des 4-substituierten Pyrazols (132) zeigt, läßt sich



mit einem geeigneten Substrat die Regiospezifität der Addition monosubstituierter Acetylene umkehren.

7. Nitrilylide

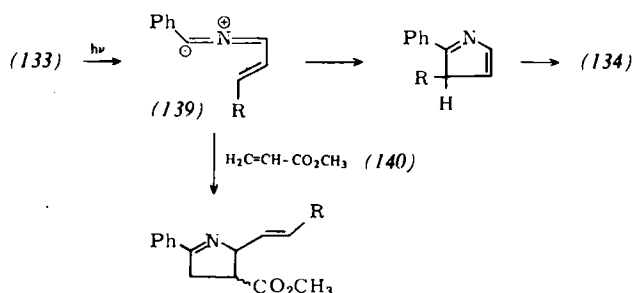
Nitrilylide sind eine zwar junge, jedoch gründlich untersuchte Klasse von 1,3-Dipolen. Sie können auf drei Wegen erhalten werden: a) Behandlung von Imidsäurehalogeniden mit Basen^[67], b) thermische oder photochemische Eliminierung von Phosphorsäureestern aus 2,3-Dihydro-1,4,2λ⁵-oxazaphospholen^[68] und c) Photolyse von Azirinen^[69, 70]. Die letzte Route bietet die besten Möglichkeiten zur strukturellen Variation. Wie Padwa^[69] und Schmid^[70] unabhängig zeigen konnten, führt die Belichtung von 2H-Azirinen wie (133) und (136) zur irreversiblen Ringöffnung unter Bildung von Nitrilylid-Zwischenstufen. Diese können mit einer Vielfalt von Dipolarophilen abgefangen werden, so daß fünfgliedrige Heterocyklen entstehen.



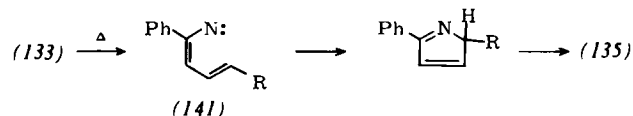
Während aus der Cycloaddition von 2H-Azirinen an einfache Olefine 1-Pyrroline hervorgehen, kann ein umgelagertes Isomer resultieren, wenn Alken- und Aziridinfunktion im selben Molekül passend angeordnet sind. Diese intramolekulare Cycloaddition wurde erstmals von Padwa et al.^[71, 72] beim

Studium 3-vinylsubstituierter Azirine beobachtet. Belichtung von (133) in Benzol lieferte das 2,3-disubstituierte Pyrrol (134), dagegen erbrachte die Thermolyse das 2,5-disubstituierte Pyrrol (135). Ähnlich verlief die Photolyse von (136), das in 1,2-Diphenylimidazol (137) überging. Im Gegensatz dazu erhielt man bei der thermischen Umlagerung von (136) als einziges Produkt 1,3-Diphenylpyrazol (138).

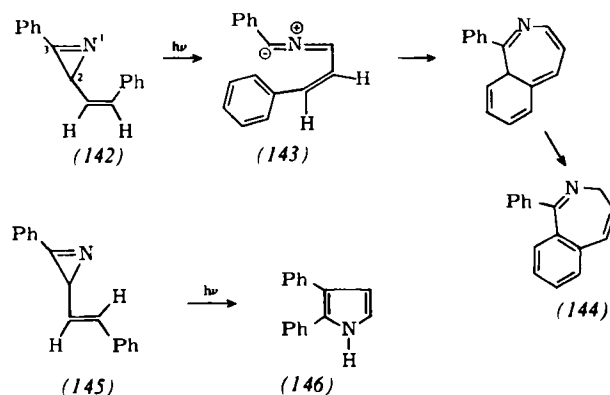
Diese Befunde weisen darauf hin, daß die Photoumlagerungen von (133) und (136) über Nitrilylid-Zwischenstufen führen. Bewiesen wurde dieser Verlauf durch Belichten von (133) in Gegenwart des Abfangreagens (140). Unter diesen Bedingungen wird die Bildung von (134), das sonst in hoher Ausbeute anfällt, gänzlich unterdrückt. Die intramolekulare Cycloaddition der Nitrilylid-Zwischenstufe (139) gefolgt von der 1,3-sigmatropen Wasserstoffverschiebung im zunächst entstehenden fünfgliedrigen Ring erklären das Auftreten von (134) als Endprodukt zwanglos.



Die thermischen Umwandlungen dieser Systeme ließen sich als Ringöffnung des 2H-Azirins zum kurzlebigen Vinylnitren (141) deuten, das in das 2,5-disubstituierte Pyrrol (135) übergeht.

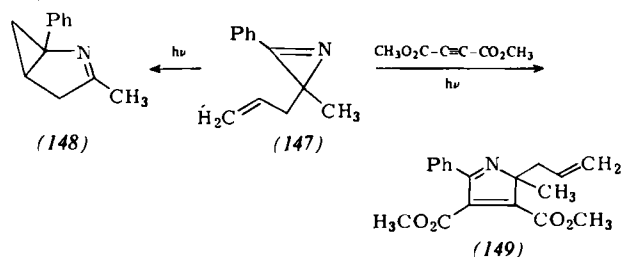


Im Gegensatz zum Verlauf der Photolyse von (133) bildete sich in Gegenwart einer *cis*-Styryl-Seitenkette in 2-Stellung des Azirinsystems (142) unter Ringweiterung das Benzazepin (144). 2-[2-(α-Naphthyl)vinyl]-3-phenyl-2H-azirin und sein β-Isomer verhielten sich ähnlich; sie reagierten völlig regiospezifisch. Die Photolyse des isomeren *trans*-Styrylazirins (145) führte dagegen auf einem anderen Weg zu 2,3-Diphenylpyrrol (146) als Hauptprodukt. Daraus ist zu folgern, daß sich die Öffnung des Azirintrings und die anschließende intramolekulare Cyclisierung rascher abwickeln als die *cis-trans*-Isomerisierung der CC-Doppelbindung. Die Neigung von

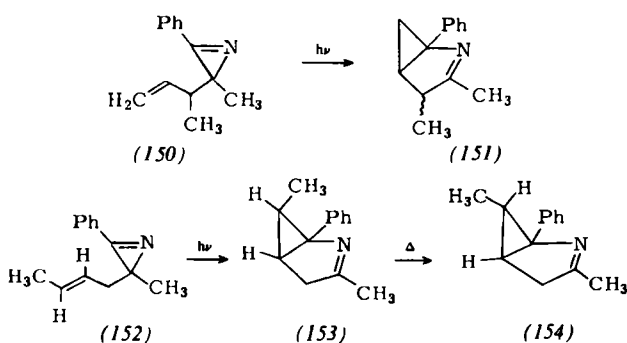


(143), einen siebengliedrigen Ring zu schließen, geht auf stereoelektronische Faktoren zurück. Der aus (142) erhältliche, lineare 1,3-Dipol (143) kann leicht über einen siebengliedrigen Übergangszustand cyclisieren und so bevorzugt das Benzazepin (144) hervorbringen. Dagegen ist ein solcher Verlauf beim Nitrilylid, das sich vom *trans*-Isomer ableitet, aus strukturellen Gründen ausgeschlossen. Statt dessen bildet sich 2,3-Diphenylpyrrol (146).

Die Nitrilylide wurden von Huisgen^[1-3] in die Klasse der Nitrilium-betaeine eingeordnet. Gemeinsames Element dieser 1,3-Dipole ist ein zentrales Stickstoffatom und eine CN- π -Bindung orthogonal zum 4 π -Allylsystem. Eine der möglichen Mesomerieformeln des Nitrilylidsystems weist Carbencharakter auf und läßt 1,1-Cycloadditionen denkbar erscheinen. Vor kurzem berichteten Padwa und Carlsen^[73] über das erste Beispiel einer solchen Reaktion. Sie erhielten beim Belichten von 2-Allyl-2-methyl-3-phenyl-2H-azirin (147) das 3-Methyl-1-phenyl-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-en (148) als einziges Photoprodukt. In Gegenwart überschüssigen Acetylendicarbonsäure-dimethylesters wurde das normale Nitrilylid in hoher Ausbeute abgefangen. Unter diesen Bedingungen kam die Bildung von (148), das ohne Abfangreagens in quantitativer Ausbeute entsteht, überhaupt nicht zum Zuge.



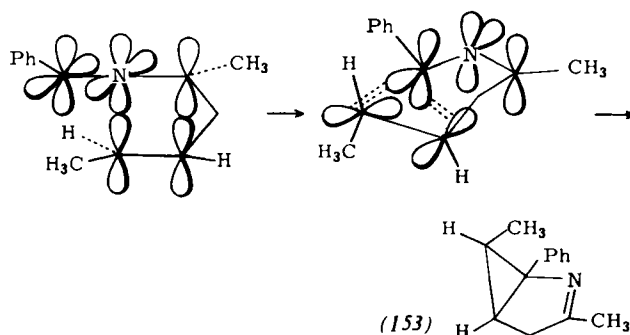
Gleichfalls untersucht wurden die Photoreaktionen der nahe verwandten methylsubstituierten Azirine (150) und (152). Die Belichtung von (150) lieferte das Azabicyclohexen (151), während die Photolyse von (152) das analoge (153) als Primärprodukt ergab. Bei Raumtemperatur epimerisierte (153) zum thermodynamisch stabileren *exo*-Isomer (154).



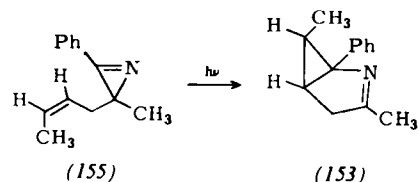
Die Photoprodukte (148), (151) und (153) bildeten sich nicht in Gegenwart von Methylacrylat (140). Unter diesen Bedingungen wurden wie gewöhnlich 1-Pyrroline erhalten.

Padwa und Carlsen^[73] wiesen darauf hin, daß bimolekulare 1,3-dipolare Additionen über einen „Zwei-Ebenen“-Orientierungskomplex verlaufen, in dem sich Dipol und Dipolarophil einander in parallelen Ebenen nähern^[1-3]. Um diesen Übergangszustand zu erreichen, müssen sich die durch Photolyse der Allylazirine erzeugten, linearen Nitrilylide erst abbeugen. Dies erfordert eine Störung der orthogonalen π -Bindung und kostet daher einige Energie, läßt aber das Allylanion- π -System

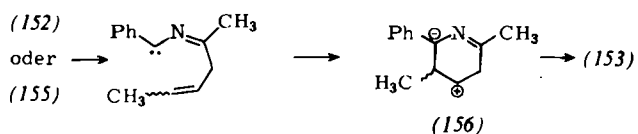
unbehelligt. Die Anlagerung der Allylazirine (147), (150) und (152) an zugesetzte Dipolarophile läuft in dieser Art ab und liefert 1-Pyrrolin-Derivate, z. B. (149), als Hauptprodukte. Molekülmodelle der allylsubstituierten Nitrilylide veranschaulichen, daß die Annäherung der linearen Nitrilylid-Einheit und der Allyldoppelbindung in der normalen „Zwei-Ebenen“-Orientierung aus Gründen der Geometrie nicht möglich ist. Eine Produktbildung bietet sich jedoch an, wenn sich der lineare Dipol zu einer abgebeugten Spezies rehybridisiert, die anschließend die 1,1-Cycloaddition mit der benachbarten Doppelbindung eingeht. Im günstigsten Übergangszustand für die 1,1-Cycloaddition stehen die π -Orbitale des Nitrilylids und der olefinischen Doppelbindung senkrecht aufeinander. Diese Orthogonalität könnte grundsätzlich einen konzertierten, orbitalsymmetrie-erlaubten [$\pi 2_s + \pi 2_s$]-Prozeß gestatten und so die Bildung des thermodynamisch weniger stabilen *endo*-Isomers (153) erklären.



Neuere Untersuchungen^[74] zeigten jedoch, daß die Photolyse des *cis*-allyl-substituierten Azirins (155) ebenfalls das Azabicyclohexen (153) ergibt. Die 1,1-Cycloaddition verläuft also nicht stereospezifisch, sondern stereoselektiv. Eine vernünftige, der beobachteten Stereoselektivität Rechnung tragende Deutung postuliert zunächst einen Angriff des Carbenkohlenstoffs



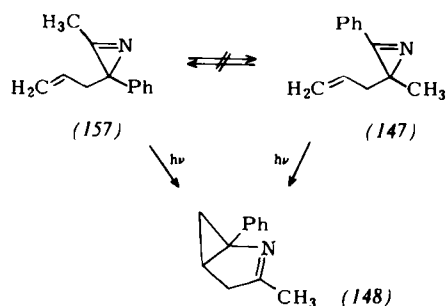
auf die terminale Position der Doppelbindung. Daraus geht der Sechsringdipol (156) hervor, der sowohl ein sekundäres Carbenium-Ion als auch ein Azaallyl-Anion enthält. Würde der neue 1,3-Dipol zum thermodynamisch begünstigten *exo*-Produkt (154) kollabieren, so wäre dabei eine erhebliche, durch Torsionsspannung bedingte Barriere zu überwinden. Durch Ringabschnürung zum *endo*-Isomer (153) wird dagegen der Abstand zwischen Phenyl- und Methylgruppe vergrößert und so die Bildung dieses weniger stabilen Produkts begünstigt.



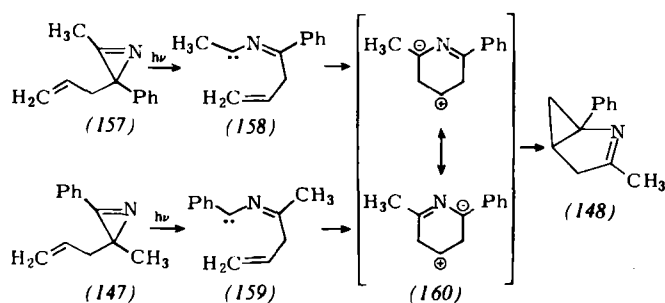
Argumente zugunsten dieses Vorschlags erhielt man aus der Photolyse des isomeren 3-Methylazirinsystems (157). In quantitativer Ausbeute entstand das Azabicyclohexen (148), das auch beim Belichten des Azirins (147) angefallen war.

Ein Kontrollversuch bewies, daß (147) und (157) photolytisch nicht ineinander umwandelbar sind.

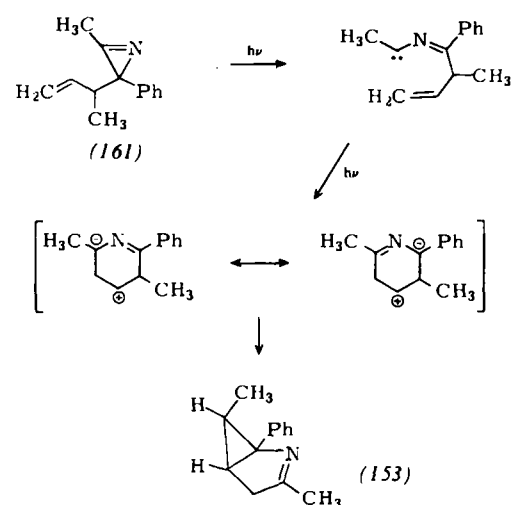
Die Bildung von (148) aus (157) steht mit dem Sechsringdipol (160) als Zwischenstufe in bestem Einklang. Aus der Cyclisierung des zunächst entstehenden Carbens (158) geht



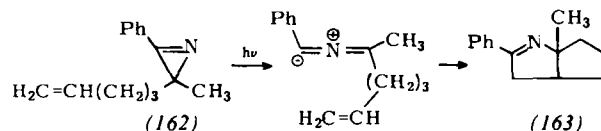
also (160) hervor, das den Ring zum Azabicyclohexen (148) abschnürt. Der gleiche Sechsringdipol bildet sich auch aus dem Azirin (147). Man kann daher die bei den Azirinen (152) und (155) beobachtete Stereoselektivität und die bei den Azirinen (147) und (157) gefundene Regiospezifität einer schrittweisen Cyclisierung mit einem Sechsringdipol als Zwischenstufe zuschreiben. Eine weitere Stütze für diese Interpretation bietet die Überführung des Methylazirins (161) in das *endo*-Azabicyclohexen (153).



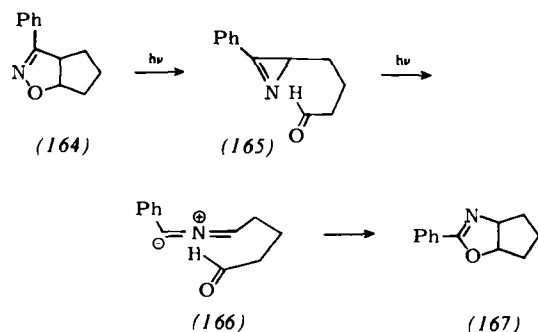
Wird die Kette zwischen dem Azirinring und der Alkenfunktion auf drei Kohlenstoffatome verlängert, dann tritt eine normale intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition ein. Zum



Beispiel lieferte die Belichtung des Azirins (162) in quantitativer Ausbeute das 1-Pyrrolin (163)^[175]. Hier ist die Methylkette genügend lang, um die gegenseitige Annäherung von Dipol- und Dipolarophilteil in parallelen Ebenen zu gestatten. Schmid et al.^[176] berichteten über einen verwandten Fall, näm-

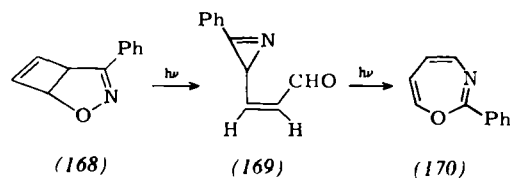


lich über die Photoisomerisierung des 2-Isoxazolins (164) in das 2-Oxazolin (167). Sie nahmen an, daß die Reaktion über das unbeständige Azirin (165) abläuft. Diese nicht isolierte Zwischenstufe unterliegt – so wurde vermutet – einer raschen Ringöffnung zum Nitrilylid (166), das in einer internen 1,3-dipolaren Cycloaddition das beobachtete Produkt ergibt.



Das ähnliche 4-Phenyl-2-oxa-3-azabicyclo[3.2.0]hepta-3,6-dien (168) erfährt eine vergleichbare photochemische Umlagerung zu 2-Phenyl-1,3-oxazepin (170)^[177]. Auch hier wurde das Auftreten einer Azirinzwischenstufe (169) postuliert, die anschließend zum Endprodukt cyclisiert.

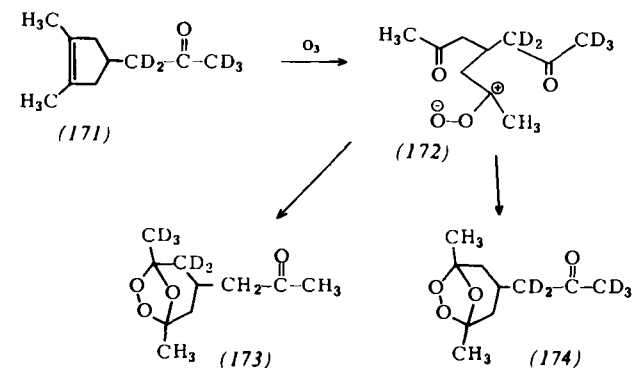
Besteht die Kette zwischen dem Azirinring und dem Olefin teil nur aus zwei Kohlenstoffatomen, so wird kein Cycloaddukt erhalten. In diesem Fall ist die Annäherung des linearen Nitril-



ylids und der CC-Doppelbindung in zwei Ebenen zu schwer erreichbar; konkurrierende Prozesse gewinnen die Oberhand^[175].

8. Carbonyloxide

Carbonyloxide, auch Criegee-Zwitterionen genannt, wurden nie isoliert, aber es gibt eine Fülle indirekter Zeugnisse ihrer Existenz^[78, 79]. Diese ungewöhnliche Spezies wird normalerweise durch Ozonolyse eines geeigneten Olefins erzeugt. Neuere Ergebnisse sprechen auch für ihre Bildung bei der Reaktion

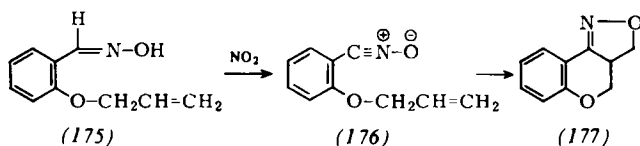


eines Carbens mit Sauerstoff^[80]. Criegee legte überzeugend dar, daß die Ozonide durch 1,3-dipolare Addition von Carbonyloxiden an Carbonylverbindungen entstehen^[78]. Wie Criegees Arbeitskreis kürzlich zeigen konnte, liefert die Ozonolyse 1,2-disubstituierter 1-Cyclopentene, z. B. (171), mit geeigneten Substituenten in 4-Position Carbonyloxide wie (172) als Zwischenstufen^[81], die die intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition mit jeder der beiden funktionellen Gruppen vollziehen können. Auf diese Weise entstehen zwei Ozonide, hier (173) und (174).

9. Nitriloxide

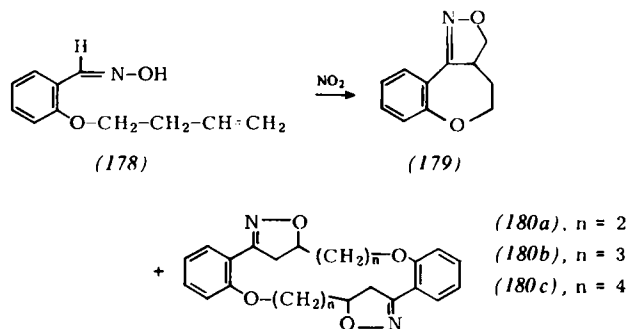
1,3-Dipole dieser Klasse können bequem durch Basenbehandlung von Hydroximsäurechloriden oder durch Oxidation von Aldoximen dargestellt werden^[82]. Zahlreiche Cycloadditionen der Nitriloxide waren bereits bekannt, als Huisgen^[1] das allgemeine Konzept der 1,3-dipolaren Cycloaddition formulierte. Jüngst wurde berichtet, daß die Oxidation des 2-Allyloxybenzaldehydoxims (175) mit Stickstoffdioxid das anellierte Ringsystem (177) erbringt, wohl als Produkt der intramolekularen Cycloaddition der Nitriloxid-Zwischenstufe (176)^[83].

Nitriloxide ergeben mit endständigen Doppelbindungen in bimolekularer 1,3-Cycloaddition gewöhnlich 5-substituierte 2-Isoxazoline^[82, 84, 85]. Die Bildung des 4-substituierten 2-Isoxazolins (177) bei der intramolekularen Cycloaddition von



(176) deutet an, daß geometrische Faktoren der Anlagerung eine Orientierung aufzwingen können, die der normalen entgegengesetzt ist.

Diese Beobachtung veranlaßte Garanti et al.^[86], die intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition als Funktion der Kettenlänge zwischen Dipol und Dipolarophil zu untersuchen. Bei der Umsetzung des Aldoxims (178) mit Stickstoffdioxid erhielten sie ein Gemisch aus (179) und (180a); die Ausbeute betrug 17% bzw. 2%.



Bei den nächsthöheren Homologen fielen nur noch die Verbindungen (180b) und (180c) zusammen mit größeren Mengen nicht charakterisierten, harzartigen Materials an. Aus diesen Ergebnissen folgt eindeutig, daß die Kettenlänge zwischen Dipol- und Dipolarophilfunktion wesentlichen Einfluß auf die intramolekulare Cycloaddition ausübt. Während aus dem Aldoxim (175) 42% (177) hervorgingen, lieferte (178) immer-

hin noch 17% (179). Dagegen erbrachten die nächst höheren Homologen kein internes Addukt mehr. Der Aufbau der großen Ringe in (180a) bis (180c) beginnt mit der intermolekularen Cycloaddition zu langkettigen Zwischenstufen, die anschließend intramolekular den Ring zum Endprodukt schließen.

10. Schluß

Die intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition erweist sich als äußerst vielseitige und wertvolle Reaktion. Durch sie wird ein weiterer Bereich synthetischer Möglichkeiten zum Aufbau kondensierter Heterocyclen erschlossen. Die Diskussion am Beispiel einiger 1,3-Dipole, die zu diesem Reaktionstyp befähigt sind, bot die Gelegenheit, den generellen Umriss und mögliche Analogien anzudeuten. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um mechanistische Details zu klären. Die Entwicklung allgemeiner Synthesen für neue heterocyclische Systeme auf dieser Basis bietet einen Anreiz zu vielversprechenden Studien.

Eingegangen am 13. August 1975

Übersetzt von Dr. Manfred Christl, Würzburg [A 98]

- [1] R. Huisgen, *Angew. Chem.* 75, 604, 742 (1963); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2, 565, 633 (1963).
- [2] R. Huisgen, *J. Org. Chem.* 33, 2291 (1968).
- [3] R. Huisgen, R. Grashey u. J. Sauer in S. Patai: *The Chemistry of Alkenes*. Interscience, New York 1964, S. 806ff.
- [4] L. E. Smith, *Chem. Rev.* 23, 193 (1938).
- [5] G. L'abbé, *Chem. Rev.* 69, 345 (1969).
- [6] R. Huisgen, G. Szeimies u. L. Möbius, *Chem. Ber.* 100, 2494 (1967); R. Huisgen, H. Stangl, H. J. Sturm u. H. Wagenhofer, *Angew. Chem.* 73, 170 (1961).
- [7] R. Huisgen, L. Möbius, G. Müller, H. Stangl, G. Szeimies u. J. M. Vernon, *Chem. Ber.* 98, 3992 (1965).
- [8] R. Huisgen, H. Gotthardt u. R. Grashey, *Chem. Ber.* 101, 536 (1968).
- [9] M. Christl u. R. Huisgen, *Tetrahedron Lett.* 1968, 5209.
- [10] A. Eckell, R. Huisgen, R. Sustmann, G. Wallbillich, D. Grashey u. E. Spindler, *Chem. Ber.* 100, 2192 (1967).
- [11] R. Hoffmann u. R. B. Woodward, *Acc. Chem. Res.* 1, 20 (1968).
- [12] R. A. Firestone, *J. Org. Chem.* 33, 2285 (1968); 37, 2181 (1972); *J. Chem. Soc. A* 1970, 1570.
- [13] R. Huisgen, R. Sustmann u. K. Bunge, *Chem. Ber.* 105, 1324 (1972).
- [14] K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 8953 (1972).
- [15] K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke, Jr., R. W. Strozier u. J. K. George, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 7287 (1973).
- [16] K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts u. L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 7301 (1973).
- [17] J. Sims u. K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 5798 (1973).
- [18] R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.* 1971, 2717.
- [19] D. St. C. Black, R. F. Crozier u. V. C. Davis, *Synthesis* 1975, 205.
- [20] N. A. LeBel u. J. J. Whang, *J. Am. Chem. Soc.* 81, 6334 (1959).
- [21] N. A. LeBel, *Trans. N. Y. Acad. Sci.* 27, 858 (1965).
- [22] N. A. LeBel, M. E. Post u. J. J. Whang, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 3759 (1964).
- [23] N. A. LeBel u. T. A. Lajiness, *Tetrahedron Lett.* 1966, 2173.
- [24] G. R. Delpierre u. M. Lamchen, *J. Chem. Soc.* 1963, 4693.
- [25] N. A. LeBel, G. M. J. Slusarczuk u. L. A. Spurlock, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 4360 (1962).
- [26] N. A. LeBel, N. D. Ojha, J. R. Menke u. R. J. Newland, *J. Org. Chem.* 37, 2896 (1972).
- [27] N. A. LeBel u. E. G. Banucci, *J. Org. Chem.* 36, 2440 (1971).
- [28] W. Oppolzer u. K. Keller, *Tetrahedron Lett.* 1970, 1117.
- [29] W. Oppolzer u. H. P. Weber, *Tetrahedron Lett.* 1970, 1121.
- [30] W. Oppolzer u. K. Keller, *Tetrahedron Lett.* 1970, 4313.
- [31] W. C. Lumma, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 91, 2820 (1969).
- [32] R. Huisgen, R. Grashey, H. Hauck u. H. Seidl, *Chem. Ber.* 101, 2043 (1968).
- [33] N. A. LeBel u. E. Banucci, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 5278 (1970).
- [34] M. L. Mihailović, L. Lorenc u. Z. Maksimovic, *Tetrahedron* 29, 2683 (1973).
- [35] J. B. Bapat, D. St. C. Black, R. F. C. Brown u. C. Ichlov, *Aust. J. Chem.* 25, 2445 (1972).
- [36] J. J. Tufariello u. E. J. Trybulski, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 720.

- [37] J. J. Tufariello u. E. J. Trybulski, *J. Org. Chem.* 39, 3378 (1974).
 [38] E. Gössinger, R. Imhof u. H. Wehrli, *Helv. Chim. Acta* 58, 96 (1975).
 [39] E. Buchner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 21, 2637 (1888).
 [40] W. Kirmse u. H. Dietrich, *Chem. Ber.* 100, 2710 (1967).
 [41] M. Schwarz, A. Besold u. E. R. Nelson, *J. Org. Chem.* 30, 2425 (1965).
 [42] E. Piers, R. W. Britton, R. J. Keziers u. R. D. Smillie, *Can. J. Chem.* 49, 2623 (1971).
 [43] B. M. Trost u. R. M. Cory, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 5572 (1971).
 [44] B. M. Trost, R. M. Cory, P. H. Scudder u. H. B. Neubold, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 7813 (1973).
 [45] R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 1475 (1968).
 [46] D. W. Adamson u. J. Kenner, *J. Chem. Soc.* 1935, 286.
 [47] C. D. Hurd u. S. C. Lui, *J. Am. Chem. Soc.* 57, 2656 (1935).
 [48] A. Ledwith u. D. Parry, *J. Chem. Soc. B* 1967, 41.
 [49] D. Y. Curtin u. S. M. Gerber, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 4052 (1952).
 [50] J. L. Brewbaker u. H. Hari, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 711 (1969).
 [51] B. M. Trost u. P. J. Whitman, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 7421 (1974).
 [52] A. Michael, *J. Prakt. Chem.* [2] 48, 94 (1893).
 [53] F. C. Uhle, *J. Org. Chem.* 32, 1596 (1967).
 [54] P. A. S. Smith, J. M. Clegg u. J. H. Hall, *J. Org. Chem.* 23, 524 (1958).
 [55] A. L. Logothetis, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 749 (1965).
 [56] R. Fusco, L. Garanti u. G. Zecchi, *J. Org. Chem.* 40, 1906 (1975).
 [57] J. Bastide, J. Hamelin, F. Texier u. Y. VoQuang, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1973, 2555.
 [58] L. K. Dyal u. J. E. Kemp, *J. Chem. Soc. B* 1968, 976.
 [59] J. H. Hall, F. E. Behr u. R. L. Reed, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 4952 (1972).
 [60] W. Oppolzer, *Tetrahedron Lett.* 1970, 2199.
 [61] W. Oppolzer, *Tetrahedron Lett.* 1972, 1707.
 [62] W. Oppolzer, *Tetrahedron Lett.* 1970, 3091.
 [63] R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbillich u. H. Knapfer, *Tetrahedron* 17, 3 (1962).
 [64] R. Fusco, L. Garanti u. G. Zecchi, *Tetrahedron Lett.* 1974, 269.
 [65] R. Huisgen, H. Knapfer, R. Sustmann, G. Wallbillich u. V. Weberndorfer, *Chem. Ber.* 100, 1580 (1967).
 [66] S. Morrocchi, A. Ricca u. A. Zanarotti, *Tetrahedron Lett.* 1970, 3215.
 [67] R. Huisgen, H. Stangl, H. J. Sturm u. H. Wagenhofer, *Angew. Chem.* 74, 31 (1962); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1, 50 (1962); R. Huisgen, H. Stangl, H. J. Sturm, R. Raab u. K. Bunge, *Chem. Ber.* 105, 1258 (1972); K. Bunge, R. Huisgen u. R. Raab, *ibid.* 105, 1296 (1972).
 [68] K. Burger u. J. Fehn, *Chem. Ber.* 105, 3814 (1972).
 [69] A. Padwa, M. Dharan, J. Smolanoff u. S. E. Wetmore, *Pure Appl. Chem.* 33, 269 (1973).
 [70] P. Claus, T. Doppler, N. Gakis, M. Georgarakis, H. Giezendanner, P. Gilgen, H. Heimgartner, B. Jackson, M. Märky, N. S. Narasimhan, H. J. Rosenkranz, A. Wunderli, H.-J. Hansen u. H. Schmid, *Pure Appl. Chem.* 33, 339 (1973).
 [71] A. Padwa, J. Smolanoff u. A. Tremper, *Tetrahedron Lett.* 1974, 29; A. Padwa u. J. Smolanoff, *ibid.* 1974, 33.
 [72] A. Padwa, J. Smolanoff u. A. Tremper, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 4682 (1975).
 [73] A. Padwa u. P. H. J. Carlsen, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 3862 (1975).
 [74] A. Padwa u. P. H. J. Carlsen, unveröffentlicht.
 [75] A. Padwa u. N. Kamigata, unveröffentlicht.
 [76] H. Giezendanner, H. Heimgartner, B. Jackson, T. Winkler, H.-J. Hansen u. H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 56, 2611 (1973).
 [77] T. Mukai u. H. Sukawa, *Tetrahedron Lett.* 1973, 1835.
 [78] R. Criegee in J. O. Edwards: *Peroxide Reaction Mechanisms*. Interscience, New York 1962, S. 32; *Angew. Chem.* 87, 765 (1975); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14, 745 (1975).
 [79] P. S. Bailey, *Chem. Rev.* 58, 925 (1958).
 [80] P. D. Bartlett u. T. G. Traylor, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 3408 (1962).
 [81] R. Criegee, A. Banciu u. H. Keul, *Chem. Ber.* 108, 1642 (1975).
 [82] C. Grundmann u. P. Grünanger: *The Nitrile Oxides*. Springer, Berlin 1971.
 [83] R. Fusco, L. Garanti u. G. Zecchi, *Chim. Ind. (Milan)* 57, 16 (1975).
 [84] K. Bust, M. Christl, R. Huisgen, W. Mack u. R. Sustmann, *Chem. Ber.* 106, 3258 (1973).
 [85] A. Dondoni u. G. Barbaro, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1973, 1769.
 [86] L. Garanti, A. Sala u. G. Zecchi, *J. Org. Chem.* 40, 2403 (1975).

Die Fischer-Tropsch-Synthese: Molekulargewichtsverteilung der Primärprodukte und Reaktionsmechanismus

Von G. Henrici-Olivé und S. Olivé^[*]

Eine Auswertung von Literaturangaben über die Bildung von Kohlenwasserstoffen und Alkoholen nach dem Fischer-Tropsch-Verfahren zeigt, daß die Molekulargewichtsverteilung der Primärprodukte durch die Schulz-Flory-Gleichung beschrieben werden kann („normale“ oder „wahrscheinlichste“ Verteilung). Daraus folgt, daß der günstigstenfalls erzielbare Anteil an Produkten eines gegebenen Polymerisationsgrades vorausberechnet werden kann. Außerdem wird ein Reaktionsmechanismus vorgeschlagen.

1. Einleitung

Das Ölembargo und die Verteuerung des Rohöls haben erhebliche Kostensteigerungen für öl-abhängige Rohstoffe wie Paraffine, Olefine, Alkohole usw. nach sich gezogen. Zwar ist schon vor geraumer Zeit auf die absehbare Erschöpfung der natürlichen Ölvorkommen hingewiesen worden, doch hat sich nun der Versorgungsengpaß um viele Jahre früher als erwartet eingestellt, wobei die chemische Industrie mit ihrer einseitig auf das Öl ausgerichteten Rohstoffbasis besonders stark betroffen ist.

In dem Maße, wie das Öl teurer wird, wenden sich die Chemiker wieder der im Laufe der Jahre fast vergessenen Kohle als Lieferant für Kohlenstoff zu. Vor etwa fünfzig Jahren

sahen sich deutsche Chemiker allerdings schon einmal vor dieses Problem gestellt. Deutschland besitzt ausgedehnte Kohlevorkommen neben gänzlich unzureichenden Ölvorkommen, die zu einer Umwandlung der Kohle in flüssige Kohlenwasserstoffe zwangen. Schon 1924 veröffentlichte *Franz Fischer* ein Buch zu diesem Thema^[1]. In den folgenden Jahrzehnten wurden nebeneinander zwei Verfahren bis zur industriellen Reife entwickelt: Die katalytische Kohlehydrierung bei hohem Druck (Bergius-Verfahren) und die katalytische Kohlenwasserstoffsynthese aus Kohlenmonoxid und Wasserstoff – ausgehend von Kohle und Wasser – bei Normal- und Mitteldruck (Fischer-Tropsch-Verfahren). Ihren Höhepunkt erreichte diese Entwicklung während des Zweiten Weltkrieges.

Nach 1945 änderte sich die Situation. Die europäischen Preise für Öl und Kohle waren vor dem Ölembargo vergleichbar (rund 30–40 \$ pro Tonne), jedoch hat die Kohle einen ungünstigen TOE-Wert („ton of oil equivalent“): 1 1/2 Tonnen

[*] Dr. G. Henrici-Olivé und Prof. Dr. S. Olivé
 Monsanto Research S.A.
 Eggbühlstraße 36, CH-8050 Zürich (Schweiz)