

- [9] H. Werner u. A. Salzer, *Synth. Inorg. Met.-Org. Chem.* 2, 239 (1972).
 [10] A. Salzer u. H. Werner, *Angew. Chem.* 84, 949 (1972); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11, 930 (1972).
 [11] G. Wilkinson, *J. Am. Chem. Soc.* 76, 209 (1954).
 [12] E. Dubler, M. Textor, H. R. Oswald u. A. Salzer, *Angew. Chem.* 86, 125 (1974); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13, 135 (1974).
 [13] A. Salzer u. H. Werner, *Synth. Inorg. Met.-Org. Chem.* 2, 249 (1972).
 [14] A. Salzer, T. L. Court u. H. Werner, *J. Organomet. Chem.* 54, 325 (1973).
 [15] G. Parker, A. Salzer u. H. Werner, *J. Organomet. Chem.* 67, 131 (1974).
 [16] A. Salzer u. B. Ulrich, unveröffentlicht.
 [17] A. Salzer, Dissertation, Universität Zürich 1974.
 [18] G. K. Turner, unveröffentlicht.
 [19] R. R. Schrock u. J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 3089 (1971).
 [20] H. Werner, *Fortschr. Chem. Forsch.* 28, 141 (1972).
 [21] E. Schumacher u. R. Taubenest, *Helv. Chim. Acta* 47, 1525 (1964).
 [22] T. L. Court u. H. Werner, *J. Organomet. Chem.* 65, 245 (1974).
 [23] G. K. Turner, W. Kläui, M. Scotti u. H. Werner, *J. Organomet. Chem.* 102, C9 (1975).
 [24] H. Werner, *Nachr. Chem. Tech.* 22, 3 (1974).
 [25] R. B. King, *Chem. Commun.* 1969, 436.
 [26] J. Müller u. K. Fenderl, *Chem. Ber.* 104, 2199 (1971).
 [27] J. W. Lauher, M. Elian, R. H. Summerville u. R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 3219 (1976).
 [28] R. N. Grimes et al., *J. Am. Chem. Soc.* 95, 3046 (1973); *Inorg. Chem.* 13, 1138 (1974); *J. Organomet. Chem.* 113, 29 (1976).
 [29] G. E. Herberich, J. Hengesbach, U. Kölle, G. Huttner u. A. Frank, *Angew. Chem.* 88, 450 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, 433 (1976).
 [30] W. Siebert u. K. Kinberger, *Angew. Chem.* 88, 451 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, 434 (1976).
 [31] W. Hieber, W. Abeck u. H. K. Platzer, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 280, 241, 243 (1955).
 [32] J. F. White u. M. F. Farona, *J. Organomet. Chem.* 37, 119 (1972).
 [33] R. A. Head u. J. F. Nixon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 62.
 [34] a) A. P. Ginsberg u. M. J. Hawkes, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 5930 (1968);
 b) P. Dapporto, G. Fallani, S. Midollini u. L. Sacconi, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 2021 (1973).
 [35] M. Barber, J. A. Connor, L. M. R. Derrick, M. B. Hall u. I. H. Hillier, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. II* 1973, 559.
 [36] E. O. Fischer u. O. Beckert, unveröffentlichte Untersuchungen; O. Beckert, Dissertation, Technische Hochschule München 1957.
 [37] J. R. Olechowski, C. G. McAlister u. R. F. Clark, *Inorg. Chem.* 4, 246 (1965); H. Behrens u. K. Meyer, *Z. Naturforsch.* 21b, 489 (1966).
 [38] Yu. A. Ustynyuk, T. I. Voevodskaya, N. A. Zharikova u. N. A. Ustynyuk, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* 181, 372 (1968).
 [39] H. Werner, V. Harder u. E. Deckelmann, *Helv. Chim. Acta* 52, 1081 (1969).
 [40] V. Harder, Dissertation, Universität Zürich 1973.
 [41] D. W. McBride, P. L. Pruett, E. Pitcher u. F. G. A. Stone, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 497 (1962).
 [42] E. Uhlig u. H. Walther, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 409, 89 (1974).
 [43] M. L. H. Green, L. C. Mitchard u. W. E. Silverthorn, *J. Chem. Soc. A* 1971, 2929.
 [44] V. Harder u. H. Werner, *Helv. Chim. Acta* 56, 549 (1973).
 [45] G. Parker u. H. Werner, *Helv. Chim. Acta* 56, 2819 (1973).
 [46] A. Kühn, unveröffentlicht.
 [47] H. Werner, D. Tüne, G. Parker, C. Krüger u. D. J. Brauer, *Angew. Chem.* 87, 205 (1975); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14, 185 (1975).
 [48] H. Werner, A. Kühn, D. J. Tüne, C. Krüger, D. J. Brauer, J. C. Sekutowski u. Yi-Hung Tsay, *Chem. Ber.*, im Druck.
 [49] D. J. Tüne u. H. Werner, *Helv. Chim. Acta* 58, 2240 (1975).
 [50] G. Parker u. D. J. Tüne, unveröffentlichte Untersuchungen (siehe Schlussbericht von H. Werner an den Schweizerischen Nationalfonds vom 12. 1. 1976).
 [51] W. Kuran u. A. Musco, *Inorg. Chim. Acta* 12, 187 (1975).
 [52] E. O. Fischer u. R. Jira, *Z. Naturforsch.* 10b, 355 (1955).
 [53] T. Kruck, W. Hieber u. W. Lang, *Angew. Chem.* 78, 208 (1966); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 5, 247 (1966).
 [54] V. Harder, J. Müller u. H. Werner, *Helv. Chim. Acta* 54, 1 (1971).
 [55] V. Harder, E. Dubler u. H. Werner, *J. Organomet. Chem.* 71, 427 (1974).
 [56] W. Kläui, unveröffentlicht.
 [57] W. Kläui, H. Neukomm, H. Werner u. G. Huttner, *Chem. Ber.*, im Druck.
 [58] W. Kläui u. H. Werner, *Angew. Chem.* 88, 187 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, 172 (1976).
 [59] J. H. Ammetter, unveröffentlicht.
 [60] Ngo Khac Tri, Teil der geplanten Diplomarbeit, Universität Würzburg 1976/77.

Intramolekulare [4+2]- und [3+2]-Cycloadditionen in der organischen Synthese

Von Wolfgang Oppolzer

Professor Vladimir Prelog zum 70. Geburtstag gewidmet

Zahlreiche Beispiele intramolekularer Cycloadditionen von 1,3-Dienen, Nitronen und Azomethinimininen bezeugen den präparativen Wert dieser Varianten zur regio- und stereoselektiven Synthese anellierter sowie überbrückter Ringsysteme. Die Gemeinsamkeiten, Unterschiede und Grenzen dieser Reaktionstypen werden systematisch umrissen.

1. Einleitung

Thermisch induzierte Anlagerungen von 1,3-Dienen und von 1,3-Dipolen an Mehrfachbindungen führen offensichtlich unter gleichzeitiger Bildung von zwei σ -Bindungen über einen hochgeordneten aromatischen Übergangszustand zu sechs-

[*] Prof. Dr. W. Oppolzer
Département de Chimie Organique
Université de Genève
CH-1211, Genève 4 (Schweiz)

bzw. fünfgliedrigen Ringen^[1-3]. Den stereochemischen Konsequenzen eines derartigen Reaktionsablaufs stehen Reaktivitäts- und Orientierungsphänomene zur Seite, die auf Grenzorbital-Wechselwirkungen zurückgeführt werden^[4]. Daß diese Eigenschaften der mechanistisch eng verwandten Reaktionen von enormer präparativer Bedeutung sind, zeigt u.a. eine Vielzahl faszinierender Anwendungen der bimolekularen Diels-Alder-Reaktionen zur Synthese komplexer Moleküle^[2].

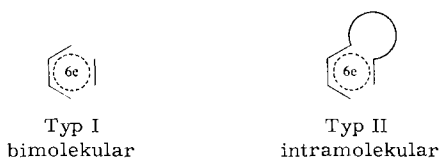
Aus Arbeiten der letzten Jahre geht nun hervor, daß das synthetische Potential derartiger Cycloadditionen durch das

Neue synthetische
Methoden (18)

Prinzip der Intramolekularität entscheidend vergrößert wird. Intramolekulare Additionen dieser Art bedingen nämlich nicht nur den gleichzeitigen Aufbau von zwei Ringen, sondern auch eine Reihe von Gesetzmäßigkeiten, die sich denen der klassischen bimolekularen Varianten überlagern.

Dieser Aufsatz soll die gemeinsamen Merkmale intramolekularer Additionen von 1,3-Dienen, Nitronen und Azomethiniminien zusammenfassen sowie die Möglichkeiten und Grenzen dieser Prozesse andeuten. Dabei verdienen entropische Faktoren und die Problematik der kinetisch kontrollierten Regio- und Stereoselektivität besonderes Augenmerk, was ihre detaillierte Diskussion rechtfertigt. Nicht zuletzt soll eine Auswahl von Beispielen einen Eindruck von der Leistungsfähigkeit dieser Reaktionen bei der Synthese und Biogenese strukturell komplexer Naturstoffe vermitteln.

2. Intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen



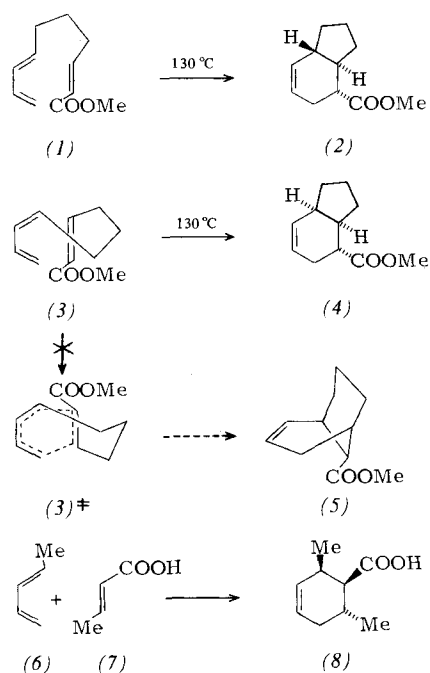
Schema 1. [4+2]-Cycloaddition von Dienen.

Die bimolekulare [4+2]-Cycloaddition (Typ I), in ihrer Allgemeingültigkeit vor nahezu 50 Jahren von *Diels* und *Alder* erkannt^[5], gehört heute zu den wichtigsten Reaktionstypen der organischen Synthese^[2]. Obwohl *Alder* bereits 1953 die Möglichkeit einer intramolekularen [4+2]-Addition (Typ II) andeutete^[6] und andere Autoren später vereinzelte Beispiele fanden^[7], kam das Prinzip erst im letzten Jahrzehnt zum Durchbruch^[8].

2.1. Acyclische Diene

2.1.1. Aufbau von 5,6- und 6,6-Ringsystemen

Die erste systematische Untersuchung dieses Reaktionstyps, von *H. O. House* 1965 beschrieben^[9], läßt bereits einige cha-

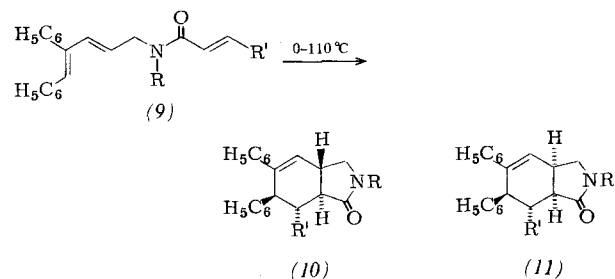


rakteristische Merkmale zutage treten: Beim Erhitzen auf 110°C lagert sich im Trien (1) die *trans*-Dien-Einheit glatt an die durch eine Brücke von drei Kohlenstoffatomen angeketete Acrylester-Doppelbindung an; dabei entsteht vorwiegend das *trans*-anellierte Hydrindan-Derivat (2). Überraschenderweise reagiert das *cis*-substituierte Dien (3) unter den gleichen Bedingungen in ähnlicher Weise, allerdings unter ausschließlicher Bildung des *cis*-anellierten Produktes (4). Zieht man in Betracht, daß *cis*-substituierte offenkettige 1,3-Diene gewöhnlich nur schwierig bimolekulare Diels-Alder-Reaktionen eingehen, dann drängt sich die Schlußfolgerung auf, daß die Reaktion (3) → (4) von Entropie-Faktoren profitiert, die der räumlichen Nähe der Reaktionspartner zuzuschreiben sind. (Daß aus dem gleichen Grunde auch nichtaktivierte Dienophile glatt intramolekulare Cycloadditionen eingehen, zeigen weiter unten erwähnte Beispiele.)

Eine weitere Gesetzmäßigkeit intramolekularer [4+2]-Additionen, die hier zum Ausdruck kommt, ist der Einfluß orientierender Faktoren, die eine Bildung von anellierten Produkten fördern. Beispielsweise ergab die Reaktion des *cis*-Diens (3) keine Spur des überbrückten Stellungsisomers (5). Es sei daran erinnert, daß die Additionsrichtung bei den monomolekularen Reaktionen (1) → (2) und (3) → (4) der stark bevorzugten Additionsrichtung bei der bimolekularen Reaktion (6) + (7) → (8)^[10] entgegengesetzt ist.

Modellbetrachtungen lassen erkennen (siehe Abschnitt 2.6.2), daß die Bildung eines überbrückten Adduktes aus (1) durch Spannungsgründe blockiert ist. Dagegen erfordert die Entstehung des Übergangszustandes (3)[‡] aus (3) keine Deformation von Bindungswinkeln; folglich muß die Abwesenheit von (5) bei der Thermolyse von (3) andere Ursachen haben, vermutlich die (entropisch bedingte) leichtere Schließung eines fünfgliedrigen als eines sechsgliedrigen Ringes. Die ausgeprägte Stereoselektivität der Umsetzung (3) → (4) hingegen beruht offensichtlich auf einem stark gespannten Übergangszustand, den die alternative Reaktion (3) → (2) zu passieren hätte (siehe Abschnitt 2.6.3). Bei der Bevorzugung der Reaktion (1) → (2) [gegenüber der Reaktion (1) → (4)] scheint die *endo*-Lage der Ester-Gruppe ausschlaggebend zu sein.

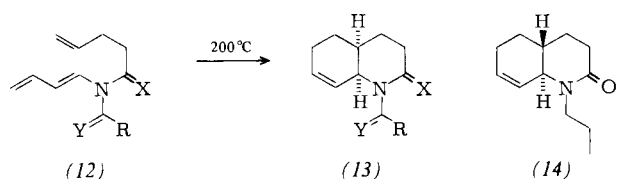
Im Einklang mit diesen Schlußfolgerungen stehen die Resultate kinetischer und stereochemischer Studien der thermischen Umwandlung (9) → (10) → (11)^[11]. Für die intramolekulare Addition des Acrylamids (9), R = *tert*-Butyl, R' = H, ergibt



sich beispielsweise eine Aktivierungsentropie von $\Delta S^* = -14.4 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$, während bimolekulare Diels-Alder-Reaktionen bedeutend negativere ΔS^* -Werte (zwischen -30 und $-40 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$) aufweisen. Ferner zeigte sich, daß die Reaktion (9) → (10) → (11) mit abnehmender Raumerfüllung des Stickstoff-Substituenten R langsamer wird (wahrscheinlich aus konformativen Gründen). Die Stereochemie dieser kine-

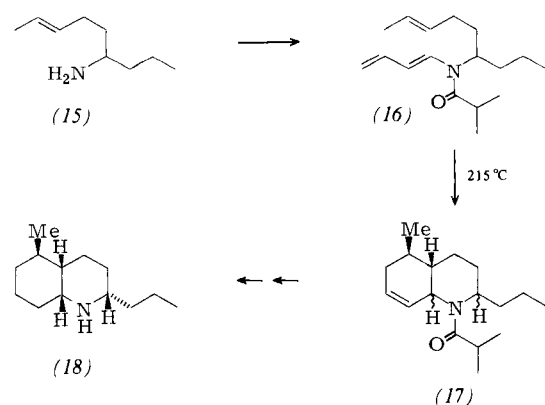
tisch kontrollierten Additionen reflektiert wiederum die vorrangige *endo*-Orientierung von terminalen π -Substituenten R' , d.h. ausgehend von den Amidinen (9), $R' = \text{COOEt}$ oder C_6H_5 , entstehen selektiv die *trans*-verknüpften Addukte (10). Auf diese Weise öffnete sich ein einfacher Weg zu polysubstituierten Perhydroisindolen unter stereochemischer Kontrolle von bis zu fünf Chiralitätszentren.

Eine enge Wechselbeziehung zwischen systematischem Studium und unmittelbarer Anwendung intramolekularer Diels-Alder-Reaktionen bei der Synthese von Naturstoffen gibt das folgende Beispiel zu erkennen. Bestrebungen zur stereoselekti-



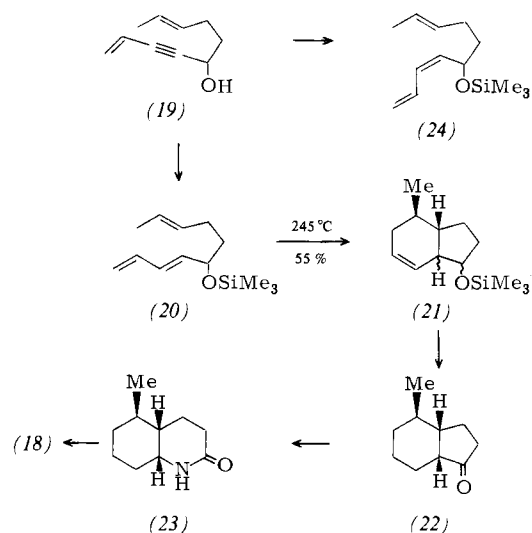
ven Synthese des physiologisch aktiven (aber praktisch unzugänglichen) Alkaloids Pumiliotoxin C (18) führten dazu, die intramolekularen Additionen der Dienamide (12), X oder $Y = \text{O}$, zu untersuchen^[12]. Dabei stellte sich heraus, daß das Amid (12), $X = \text{H}_2$, $Y = \text{O}$, $R = \text{CH}_3$, bei 190°C in das praktisch einheitliche *cis*-verknüpfte Octahydrochinolin (13) übergeht, während das Amid (12), $X = \text{O}$, $Y = \text{H}_2$, $R = \text{C}_2\text{H}_5$, mit geringerer, aber umgekehrter Selektivität das *trans*-Lactam (14) und dessen *cis*-Isomer (13) im Verhältnis 3:2 liefert. Der unterschiedliche Reaktionsablauf kann einer bevorzugt coplanaren Anordnung der Amid- und Dien-Einheiten in den betreffenden Übergangszuständen zugeordnet werden. Diese Untersuchung gab übrigens den Anstoß zur Entwicklung einer ergiebigen allgemeinen Synthese für die damals unbekannten *N*-Butadienyldamide^[13].

Damit war es möglich, das leicht herstellbare Amin (15) über zwei Stufen in das Dienamid (16) zu überführen. (16) geht beim Erhitzen auf 215°C über 24 Std. in Toluol unter Verwendung eines verschlossenen und silylierten Glasrohres eine ergiebige intramolekulare Cycloaddition ein^[14a, 14b]; die

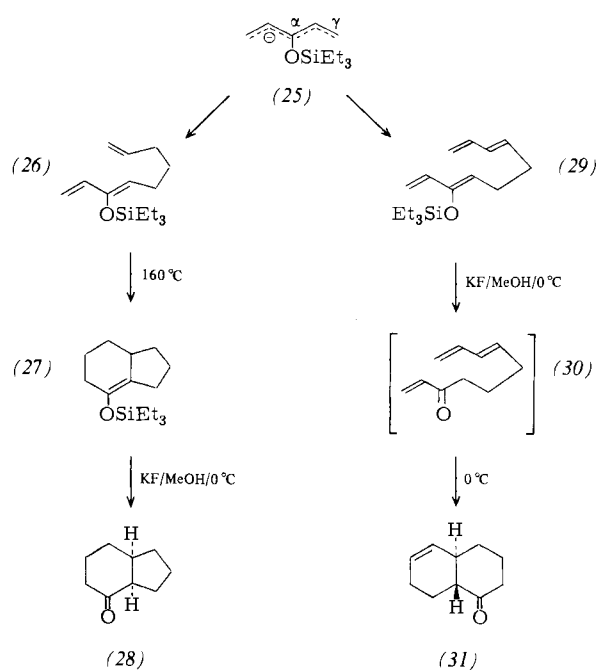


Addukte (17) (in 60–90% Ausbeute isoliert) ergaben schließlich durch Hydrierung und Hydrolyse das racemische Alkaloid (18) in 60% Ausbeute neben drei Stereoisomeren (in Ausbeuten von 17, 15 und 2%). Bemerkenswert an dieser Synthese ist die gleichzeitige Kontrolle über alle vier Chiralitätszentren im Schlüsselschritt $(16) \rightarrow (17)$, diktiert durch die *trans*-Konfiguration des Dienophils sowie vermutlich durch den Doppelbindungscharakter der Amid-Gruppe.

Ein anderer Weg zu Pumiliotoxin C^[14c] basiert gleichfalls auf einer intramolekularen $[4+2]$ -Addition $[(20) \rightarrow (21)]$, die eine *endo*-Orientierung der Brücke bevorzugt; Hydrierung und Oxidation der Addukte (21) führte nämlich zu einem leicht trennbaren 2:1-Gemisch des *cis*-Hydrindanon (22) und dessen *trans*-anelliertem Isomer. (Zur Herstellung von *cis*-2,3,3a,6,7,7a-Hexahydro-7a-methyl-1-indenon durch Thermolyse von *trans*-2-Methyl-1,6,8-nonatrien-3-on siehe^[15].) Nach Beckmann-Umlagerung des Hauptproduktes diente im perhydrierten Chinolon (23) die Carbonylgruppe zur einfachen und stereoselektiven Einführung der Propylgruppe.

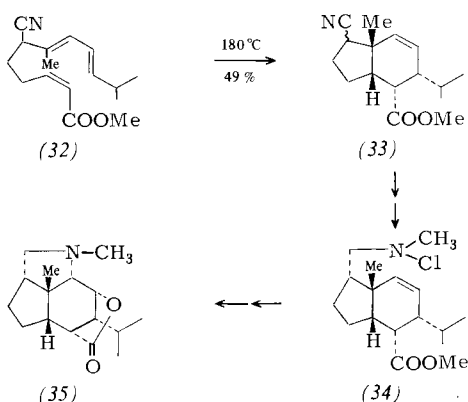


Bei der Synthese carbocyclischer Systeme durch intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen stellt sich mitunter das Problem, die benötigten Polyen-Substrate auf rationellem Wege herzustellen. In dieser Hinsicht bot sich neuerdings das Triethylsilyloxypentadienyl-Anion (25) (dank seiner Reaktivität gegenüber Elektrophilen) als bequemer Baustein an, und zwar zum Aufbau und zur Angliederung von funktionalisierten Dien- und Dienophil-Einheiten^[16]. So führte die γ -Alkylierung von (25) stereoselektiv zu (*Z*)-Silyloxydienen, beispielsweise zu (26) oder zu (29). Das Trien (26) ging bei 160°C eine intramo-

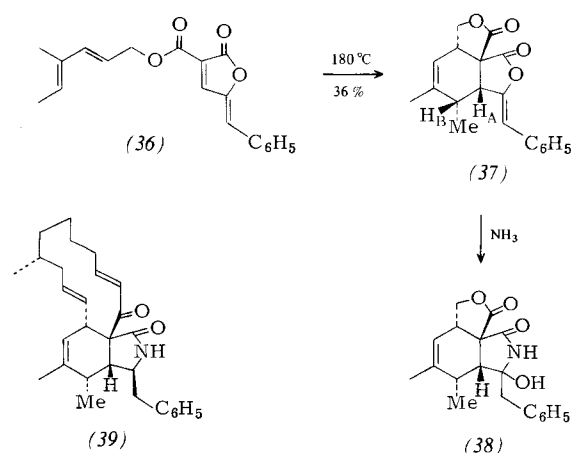


lekulare Cycloaddition ein und lieferte nach anschließender Etherspaltung das Hydrindanon (28) (in 55 % Gesamtausbeute). Wurde dagegen das Tetraen (29) bei 0°C mit Kaliumfluorid behandelt, so entstand unmittelbar das *trans*-Octalon (31) (in 62 % Ausbeute) über eine erstaunlich glatte (kinetisch kontrollierte) *exo*-Addition des nicht isolierbaren Vinylketons (30).

Ein neuerer Versuch zur Synthese des Alkaloids Dendrobin ergab dessen 8-*epi*-Isomer (35)^[17]. Die *endo*-orientierte Addition (32) → (33) verlief mit stereochemischer Kontrolle über alle Chiralitätszentren, ausgenommen das Zentrum neben der Nitril-Gruppe. Es wurde angenommen, daß (32) durch thermische Isomerisierung aus seinem (*Z*)-Isomer entsteht und anschließend zu (33) cyclisiert. In den folgenden Schritten diente die neugebildete Doppelbindung des Adduktes (33) als bifunktionelle Basis, um den Pyrrolidin- und den Lacton-Ring von (35) zu schließen.



Einer eleganten Lösung stereochemischer Probleme begegnen wir auch in der thermischen Umwandlung von (36) zu (37), die als Schlüsselschritt zum Aufbau des mikrobiellen Stoffwechselproduktes Proxiphomin (39) konzipiert wurde^[18]. Das ausschließlich erhaltene Addukt (37) besitzt an-

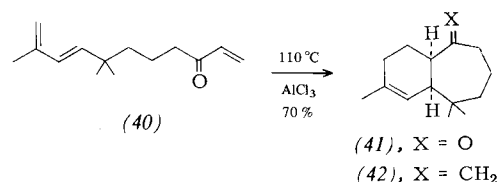


scheinend (wie aus der NMR-Kopplung $J_{AB} = 7$ Hz abgeleitet) bezüglich aller vier Chiralitätszentren die gleiche relative Konfiguration wie der Naturstoff (39). Die Umsetzung von (37) mit Ammoniak führte unter Einbau des erforderlichen Stickstoffatoms zum Isoindolsystem (38).

2.1.2. Aufbau von 6,7- und 6,12-Ringsystemen

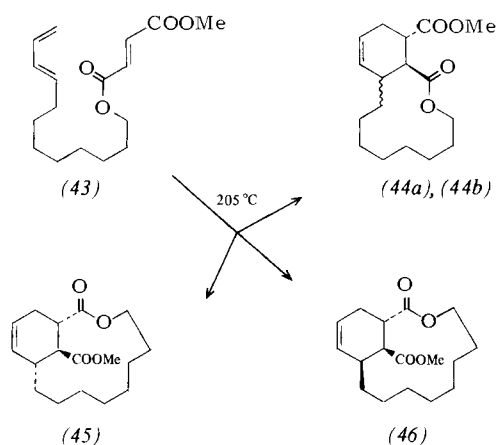
Es ist anzunehmen, daß bei größerem Abstand zwischen Dien- und Dienophil-Teilstruktur durch intramolekulare Ad-

dition auch bicyclische Systeme mit sieben- oder mehrgliedrigen Ringen aufgebaut werden können.



Die Berechtigung dieser Annahme zeigt die durch Lewis-Säuren katalysierte Umsetzung des Triens (40) zum anellierten Cycloheptanon (41), das durch Methylierung in das Sesquiterpen α -Himachalen (42) übergeführt wurde^[19].

Daß man sogar 12- und 13gliedrige Ringe durch intramolekulare Cycloadditionen an *aktivierte* Dienophile schließen kann, zeigt die thermische Umsetzung von (43)^[20]. Bei niedriger Stationärkonzentration (zur Unterdrückung der störenden bimolekularen Addition) erhielt man in 80 % Ausbeute ein 7:3:4:1-Gemisch der stereo- und positionsisomeren Produkte (44a), (44b), (45) und (46). Dieses (kinetisch und/oder zum Teil thermodynamisch kontrollierte) Produktverhältnis spie-



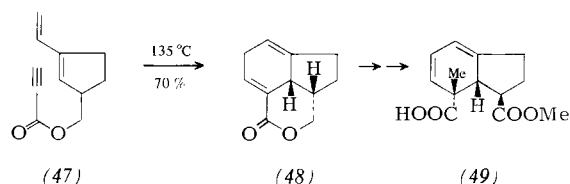
gelt den Verlust der Kontrolle über die Regio- und Stereochemie wider, die den vorhin erwähnten Aufbau von 5,6- und 6,6-Ringsystemen auszeichnet.

2.2. Endocyclische Diene

Diene, die teilweise oder vollständig einem Ring angehören, gestatten durch ihre intramolekulare Addition den Aufbau komplizierter Ringsysteme, die auf anderem Weg nur schwer zugänglich sind.

2.2.1. 1-Vinylcycloalkene

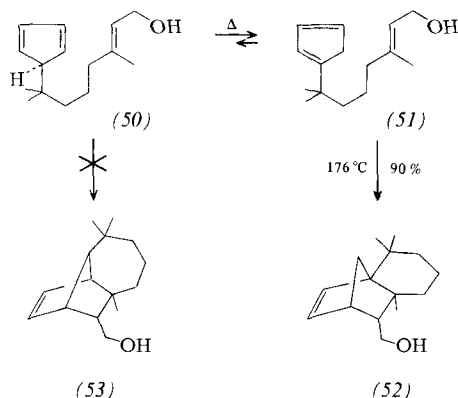
Dies zeigt unter anderem eine Modellstudie zur Synthese von Giberellinsäure, bei der die Cycloaddition (47) → (48) als Schlüsselschritt fungiert^[21]. In der Tat führte die stereoselektive Methylierung der Cyclohexadieneinheit im Addukt (48), gefolgt von einer Modifizierung des Lactonrings, zum Indan-Derivat (49). Diese Verbindung weist die korrekte



räumliche Anordnung von funktionellen Gruppen auf, wie sie der Aufbau der Ringe A und B von Giberellinsäure erfordert.

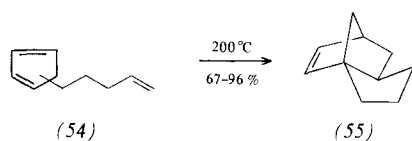
2.2.2. Cyclopentadiene

Ein früherer Beitrag, der gleichfalls die Synthese eines Naturstoffes zum Ziele hatte, befaßte sich mit dem thermischen Verhalten eines Gemisches der Cyclopentadiene (50) und (51)^[22].

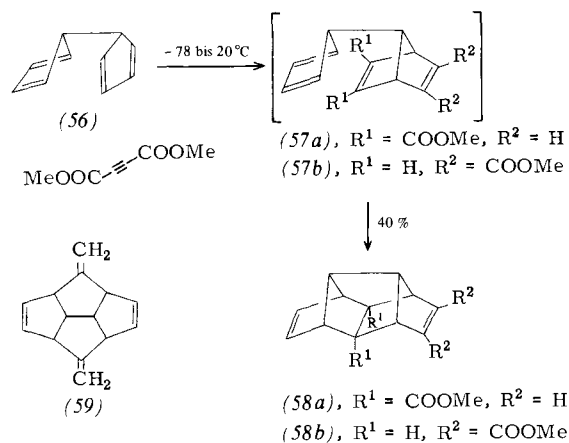


Beim Erhitzen auf 176 °C über 48 Std. entstand ausschließlich das Norbornen (52), aber keine Spur des erwünschten Adduktes (53), das als unmittelbarer Vorläufer des Sesquiterpens Longifolien hätte dienen können. Dies läßt darauf schließen, daß (50) und (51) (durch 1,5-Wasserstoffverschiebung) im Gleichgewicht stehen und daß die irreversible Addition (51) → (52) rascher abläuft als die erwartete Umsetzung (50) → (53), obwohl hier eine thermodynamische Kontrolle nicht vollständig ausgeschlossen werden kann.

Gleiches gilt für die Reaktion (54) → (55)^[23].



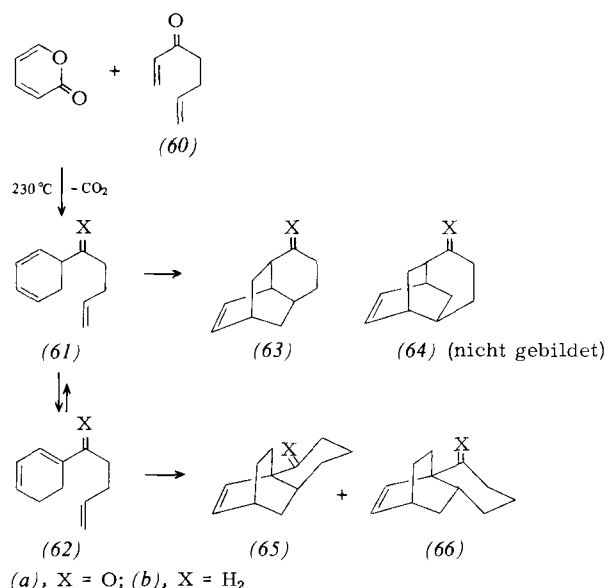
Eine interessante Folge thermischer inter- und intramolekularer Cycloadditionen, die in einer Syntheseoperation zur Knüpfung von vier CC-Bindungen führt (siehe auch ^[7b]), wurde durch Reaktion von (56) mit Acetylendicarbonsäuredimethylester ausgelöst^[24]. So erhielt man bei tiefer Temperatur (zur Vermeidung von Wasserstoffverschiebungen) über die intermediären bimolekularen Addukte (57a) und (57b) unmittelbar



ein 3:2-Gemisch von (58a) und (58b). Das Produkt (58a) wurde über einige Stufen in (59) umgewandelt.

2.2.3. Cyclohexadiene

Eine andere Sequenz von thermischen (Cycloadditions-Cycloreversions- und Wasserstoffverschiebungs-)Reaktionen, unter Beteiligung der Zwischenverbindungen (61a) und (62a), vollzieht sich beim Erwärmen von α-Pyron mit dem Dienon (60) auf 230 °C^[25]; dabei erhielt man direkt die isomeren Produkte (63a), (65a) und (66a) in Ausbeuten von 37,43 bzw. 11 %. Wesentlich einheitlicher verlief die Thermolyse des Pentenylcyclohexadiens (61b), die das Addukt (63b) in 73 % Ausbeute neben geringen Mengen von (65b) und (66b) liefert; offensichtlich ist die Wasserstoffverschiebung (61b) → (62b) langsamer als die Addition (61b) → (63b).

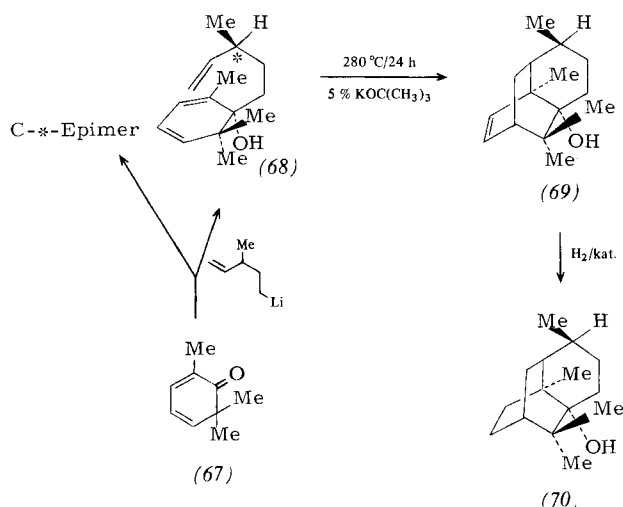


Besondere Beachtung verdient hier die Tatsache, daß bei thermischen Umsetzungen von (61a) oder (61b) keine Spur des stellungsisomeren Adduktes (64) anfiel, obwohl dem (dank der *cis*-Konfiguration des Diens bezüglich der dienophilen Kette) keine Spannungsgründe entgegenstehen.

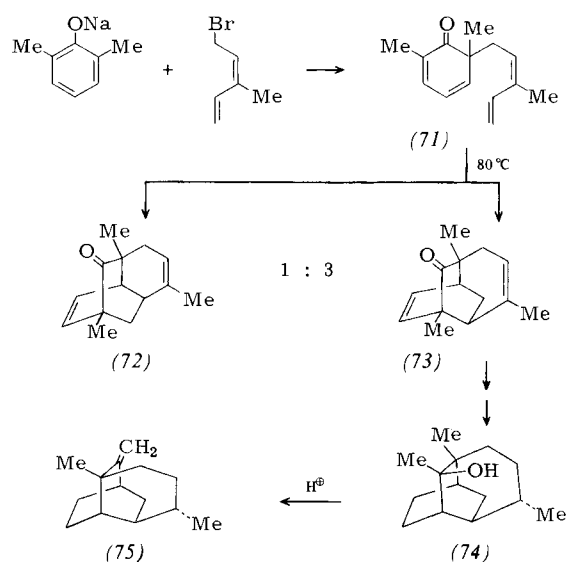
Die gleiche Regioselektivität, die wir schon bei der Reaktion (3) → (4) begegneten, kennzeichnet auch die intramolekulare Cycloaddition (68) → (69)^[*], die in einem Schritt das komplexe Gerüst des Sesquiterpens Patchoulol (70) erschließt^[26]; den racemischen Naturstoff (70) selbst erhielt man durch einfache Hydrierung des Adduktes (69). Im Vergleich zu vielstufigen Synthesen des Patchoulols^[27] zeugt die Reaktionsfolge (67) → (68) → (69) → (70) von der Leistungsfähigkeit intramolekularer Cycloadditionen.

Nicht weniger eindrucklich ist ein Weg zum strukturell verwandten Sesquiterpen Seychellen (75), der sich einer glatten intramolekularen Addition des leicht zugänglichen Cyclohexadienons (71) bedient^[28a]. Bereits bei 80 °C erhält man (ähnlich wie bei analogen Alkenylcyclohexadienonen^[28b]) unter kinetischer Kontrolle die regioisomeren Addukte (72) und (73) im Verhältnis 1:3. Das Hauptprodukt (73) wurde in den Alkohol (74) übergeführt, der sich säurekatalysiert zum erwünschten Terpen (75) umlagerte. Auffallenderweise erforder-

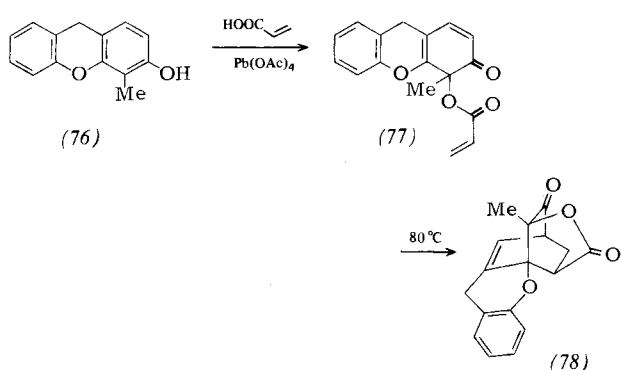
[*] Der Zusatz einer starken Base scheint für den erfolgreichen Ablauf dieser Addition ausschlaggebend zu sein.



bedeutet die Entstehung von (73) als Hauptprodukt einen Bindungsschluß zwischen dem terminalen Dienophil-Zentrum und dem näheren Ende des Dien-Systems in (71). Diese den vorhin erwähnten Beispielen entgegengesetzte Orientierung beruht wahrscheinlich auf einer Überlappung der dienophilen mit der dazu konjugierten Doppelbindung. Bei der Entstehung von (72) ist solche Überlappung aus Spannungsgründen nicht möglich^[28c].



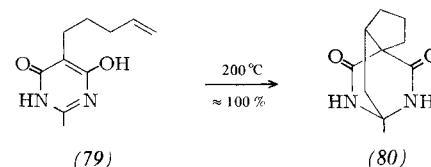
Eine weitere Anwendung intramolekularer Additionen von Cyclohexadienonen basiert auf der leichten Herstellung von (77) durch Wessely-Oxidation des Phenols (76) in Gegenwart von Acrylsäure. Beim Erhitzen von (77) in siedendem



Benzol entstand das Lacton (78)^[29], dessen Ringsystem Bestandteil der Naturstoffe Morellin und Gamboginsäure ist.

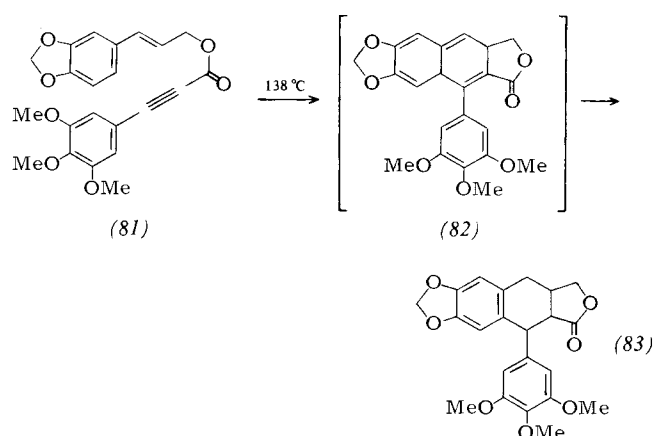
2.2.4. Endocyclische Hetero-Diene

Die außerordentlich ergiebige intramolekulare Diels-Alder-Addition einer isolierten Doppelbindung an ein 4,6-Dihydroxypyrimidin wird durch die Thermolyse (79)→(80) belegt^[30].



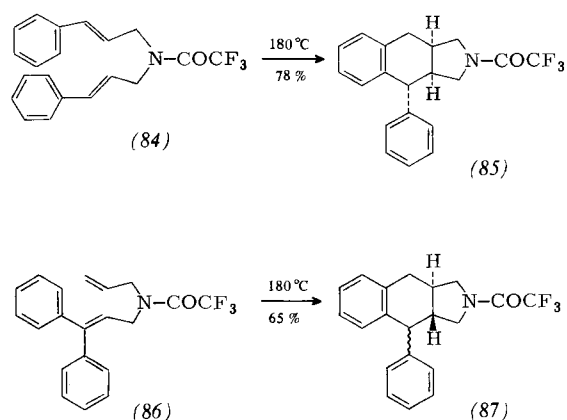
2.3. Styrole als Dienkomponente

Als erste gezielte Anwendung einer intramolekularen [4+2]-Addition zur Synthese von Naturstoffen sei die Arbeit von L. H. Klemm hervorgehoben, die einen enorm einfachen Syntheseweg zu Podophyllum-Lignanen erschließt^[31]. So erhält man das natürliche Lacton (83) durch bloßes Erhitzen

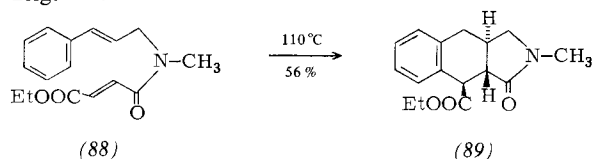


des Phenylpropargylesters (81) in siedendem Essigsäureanhydrid. Dabei reagiert die Styrol-Einheit von (81) offensichtlich als Dien und die Dreifachbindung als Dienophil unter Bildung eines intermediären Adduktes (82), das durch 1,3-Wasserstoffwanderung zu (83) aromatisiert.

Bei höheren Temperaturen (180 bis 235 °C) können sogar wesentlich reaktionsträgere olefinische Doppelbindungen intramolekular an Styrole addiert werden^[32a]. Beispielsweise erhielt man durch Thermolyse aus dem *N,N*-Bis(cinnamyl)amid (84) ausschließlich das *cis*-verknüpfte Isoindolin-Derivat

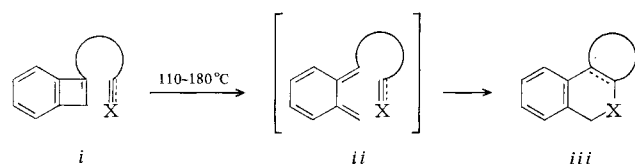


(85), aus dem isomeren Amid (86) hingegen selektiv das *trans*-System (87). Für diese ausgeprägte – in den beiden Fällen gegenläufige – sterische Kontrolle dürfte die Raumerfüllung des Phenyl-Substituenten maßgebend sein; die Abstoßungskräfte unterdrücken einerseits eine *exo*-Orientierung der Kette in (84), andererseits die *endo*-Addition von (86). Erwähnung verdient noch die hier beobachtete einheitliche Bildung von 1:1-Addukten, während bimolekulare Diels-Alder-Reaktionen von Styrolen häufig (unerwünschte) 2:1-Anlagerungsprodukte liefern^[2a]. Dieser Gegensatz unterstreicht aufs Neue den präparativ vorteilhaften Einfluß entropischer Faktoren auf die Reaktionsgeschwindigkeit intramolekularer Cycloadditionen, wie auch die glatte Umsetzung (88) → (89) zeigt^[32b].

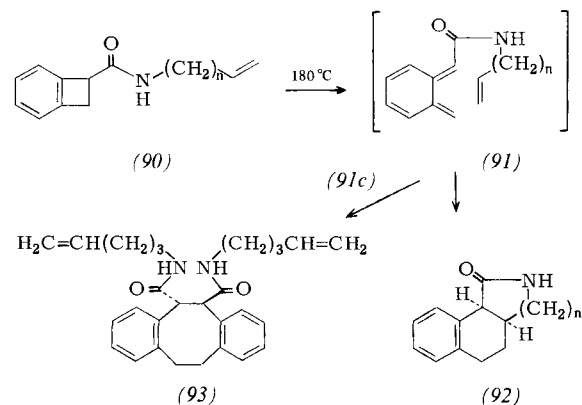


2.4. *o*-Chinodimethane

Eine andere, präparativ interessante Reaktionsfolge, die gleichfalls unter Beteiligung eines aromatischen Systems abläuft, wurde in den Laboratorien der Sandoz AG entwickelt^[33]. So erhält man in ausgezeichneten Ausbeuten tricyclische Systeme



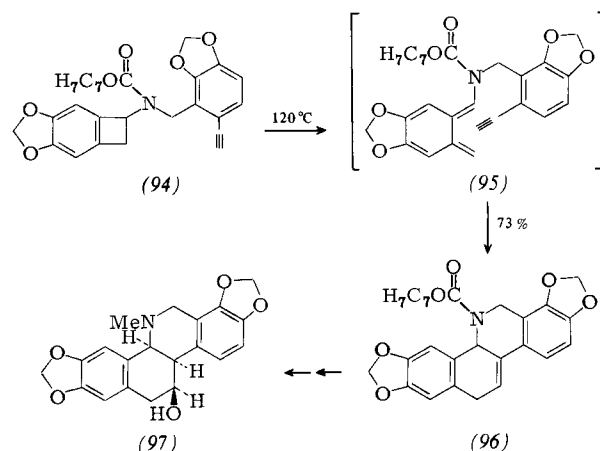
me vom Typ *iii* durch Erhitzen der gut zugänglichen 1,2-Dihydrocyclobutabenzole *i*, die an C-1 eine Kette von fünf oder sechs Atomen mit einer terminalen Mehrfachbindung tragen. Dabei handelt es sich laut stereochemischer und kinetischer Befunde^[33b] um eine primäre reversible Öffnung des viergliedrigen Ringes zu einem nichtaromatischen intermediären (*E*)-Chinodimethan *ii*, das (unter Rückbildung des Arens) eine irreversible Cycloaddition an die Mehrfachbindung in der Kette eingeht. Diese Addition gelingt glatt selbst mit reaktionsträgen Dienophilen, z. B. mit isolierten CC- und CN-Doppel- sowie Dreifachbindungen^[33c], vermutlich dank der entropischen Hilfestellung, die aus der Nähe der Reaktionspartner resultiert. (Zur intramolekularen Cycloaddition von Nitrilen an 1,3-Diene siehe auch^[34].)



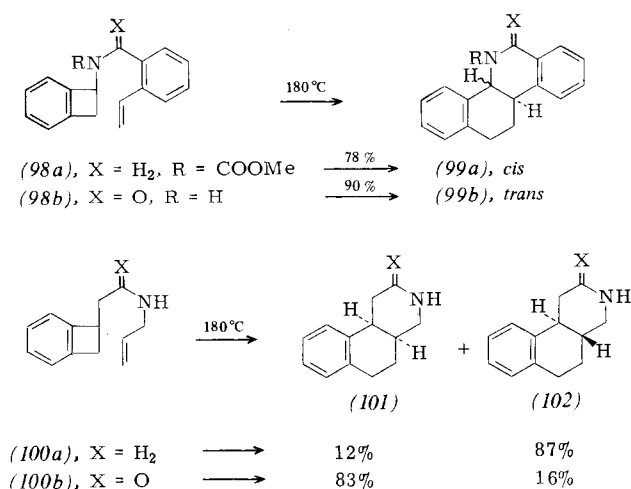
(a), $n = 1$; (b), $n = 2$; (c), $n = 3$

Die Grenzen dieses Einflusses zeigen sich, wenn man die ergiebigen Umsetzungen (90a) → (92a) und (90b) → (92b) (jeweils 80% Ausbeute) mit dem thermischen Verhalten des höheren Homologen (90c) vergleicht^[33a]; selbst in hoher Verdünnung entsteht das Addukt (92c) nur in drastisch reduzierter Ausbeute (20%) neben dem Dimerisierungsprodukt (93) (6% Ausbeute).

Unter den zahlreichen Variationsmöglichkeiten, die der Einbau von Heteroatomen und Ringen in das Cyclobutabenzol-Gerüst *i* bietet, sei die Reaktion (94) → (96) herausgegriffen; diese gelingt bereits bei 120°C in 73% Ausbeute und bildet die entscheidende Stufe bei der Synthese des Alkaloids Chelidonin (97)^[35].

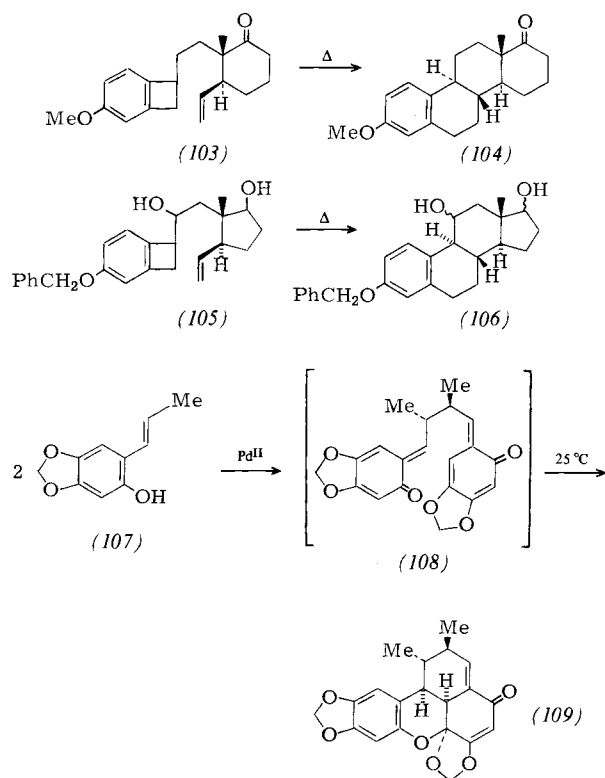


Der räumliche Verlauf der verwandten thermischen Umwandlungen von (98a), (98b), (100a) und (100b) möge vor Augen führen, daß intramolekulare Cycloadditionen in Richtung auf *endo*- oder *exo*-Produkte lenkbar sind, sobald man die Konformation der Brücke abwandelt^[33d, 35].



Gleichfalls eine hohe Stereoselektivität wurde bei den Schlüsselschritten (103) → (104) und (105) → (106) zweier unabhängiger Steroid-Synthesen beobachtet^[36].

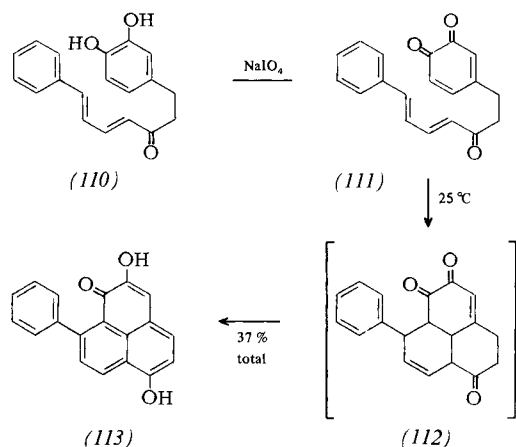
Einem ähnlichen Konzept begegnen wir bei der eleganten biomimetischen Synthese des Lignans Carpanon (113)^[37a]. Dieser Weg, der sich durch eine beachtliche Kontrolle über fünf Chiralitätszentren auszeichnet, führt durch Phenol-Kopplung von (107) zu einem intermediären Bis(chinodimethid) (108), dessen spontane intramolekulare Diels-Alder-Reaktion das Lignan (109) in 46% Ausbeute ergibt.



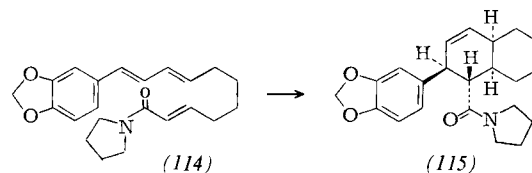
2.5. Biogenese von Naturstoffen

Die augenfällige Nützlichkeit intramolekularer [4+2]-Cycloadditionen für die Synthese komplizierter Naturstoffe mag die Frage aufwerfen, ob sich nicht auch die Natur dieses Reaktionsprinzips bedient. Als Antwort sei daran erinnert, daß die Synthese von Carpanon (109) in enger Anlehnung an biogenetische Vorstellungen^[37 b] entworfen wurde. Das Auftreten von (108) bei der Biogenese von (109) ist plausibel im Hinblick auf die milden Bedingungen der Laboratoriumssynthese, auf die fehlende optische Aktivität des natürlichen Lignans (109) sowie auf das Vorkommen des aus dem Vorläufer (107) abgeleiteten Methylethers in der gleichen Pflanze.

In Hinblick auf eine frühere Hypothese^[38 a] wurde der Biogenese des Pflanzenfarbstoffes Lachnanthocarpon (113) gleichfalls eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion (111) \rightarrow (112) (unter Beteiligung eines *o*-Chinon-Dienophils) zugrunde gelegt. Tatsächlich erhielt man kürzlich den Naturstoff (113) in einer Syntheseoperation durch Oxidation des Catechols (110) mit NaIO_4 , wobei die Cycloaddition (111) \rightarrow (112) bereits bei 25°C glatt ablief^[38 b].

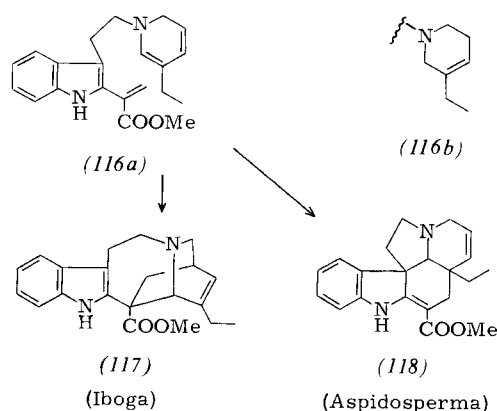


Ähnliches gilt auch für den racemischen Naturstoff Cycloperstachin (115)^[39]; dieser wurde unter schonenden Bedingungen aus *Piper trichostachyon* isoliert und entsteht allem Anschein nach in der Natur durch intramolekulare Cycloaddi-



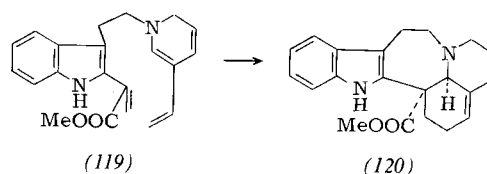
tion von Piperstachin (114), das in der gleichen Pflanze vorkommt. Im Laboratorium ließ sich dieser Prozeß nachvollziehen, allerdings erst oberhalb 110°C , wobei man aus (114) stereochemisch reines (115) in 33 % Ausbeute erhielt.

Bedeutend schwieriger ist es, die postulierte Schlüsselrolle des (bisher weder isolierten noch synthetisierten) Dihydropyridinacrylesters (116a) (Dehydrosecodin) bei der Biosynthese von Iboga- und Aspidosperma-Alkaloiden^[40] nachzuweisen.



Es erscheint jedoch plausibel, intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen von (116a) für die natürliche Entstehung von Catharanthin (117) und von Tabersonin (118) verantwortlich zu machen. Für diese Vermutung sprechen beispielsweise der in-vivo-Einbau von Secodin (116b) in das Aspidosperma-Gerüst^[41], während einige in-vitro-Experimente zum indirekten Beweis des Bio-Zwischenproduktes (116a) nicht frei von Kontroversen sind^[42]. Nichtsdestoweniger gab diese Hypothese den Anstoß zu einer biomimetischen Totalsynthese des Aspidosperma-Alkaloids Minovin, der eine bimolekulare [4+2]-Addition (eines Tetrahydropyridins an einen 2-(2-Indolyl)-acrylester) zugrunde liegt^[43].

Ähnlichen Richtlinien scheint die Natur beim Aufbau des Alkaloids Andraginin (120) zu folgen^[44]; sowohl dessen racemische Natur als auch die Partialsynthese durch Thermolyse



von Precondylocarpinacetat finden in der intramolekularen Cycloaddition des postulierten Secodin-Derivates (119) eine zwanglose Deutung.

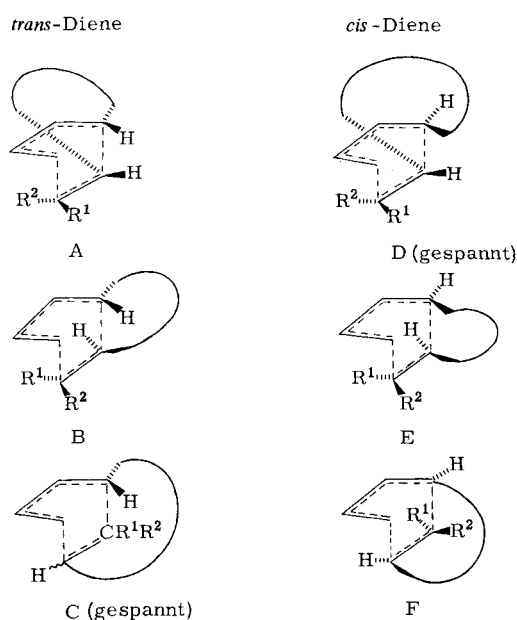
2.6. Diskussion

Es sei vorweggenommen, daß die hier zusammengefaßten Gesetzmäßigkeiten der Intramolekularität im allgemeinen auf $[4+2]$ -Additionen beschränkt sind, bei denen Dien- und Dienophil-Partner durch eine Brücke von drei oder vier Atomen miteinander verbunden sind. Je länger und je flexibler diese Brücke ist, desto mehr gleichen die Verhältnisse denen einer bimolekularen Addition, wie die Reaktionen von (43) und von (90c) zeigen. Es muß auch erwähnt werden, daß die unten diskutierte Regio- und Stereoselektivität intramolekularer Diels-Alder-Reaktionen auf einen *kinetisch* kontrollierten Reaktionsverlauf abstellt. Um diese Selektivität nicht durch die Bildung thermodynamisch kontrollierter Produkte zu beeinträchtigen, empfiehlt es sich mitunter, derartige Umsetzungen bei möglichst tiefer Temperatur durchzuführen und dafür längere Reaktionszeiten in Kauf zu nehmen. Diese Einschränkungen gelten übrigens gleichermaßen für die in Abschnitt 3 erwähnten $[3+2]$ -Additionen.

2.6.1. Entropische Hilfestellung

Intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen (Typ II in Schema 1) verlaufen unter wesentlich milderen Bedingungen [siehe u. a. die Reaktionen von (9), $R=CH_3$, $R'=COOEt$, (30), (57), (108), (111)] als die analogen bimolekularen Reaktionen (Typ I in Schema 1). Daß dies einem entropischen Einfluß zukommt, illustrieren die unter $-20 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ liegenden ΔS^\ddagger -Werte der Umsetzungen von (9); deren freie Aktivierungsenergien (ΔG^\ddagger) sind somit um 5 bis 7 kcal/mol niedriger als bei intermolekularen $[4+2]$ -Additionen. Aus dem gleichen Grund können sowohl nichtaktivierte Dienophile, z. B. isolierte Olefine, Oximether oder Nitrile, als auch reaktionsträge (z. B. *cis*-substituierte) 1,3-Diene glatt intramolekulare Additionen eingehen. [Die Katalyse von Diels-Alder-Reaktionen durch Lewis-Säuren wurde bei der intramolekularen Variante bisher nur beschränkt angewendet, z. B. bei der Umsetzung (40) \rightarrow (41).]

2.6.2. Additionsrichtung



Schema 2. Übergangszustände der intramolekularen $[4+2]$ -Additionen. Die Brücke ist drei oder vier Atome lang.

Wie aus Modellbetrachtungen hervorgeht, werden intramolekulare $[4+2]$ -Additionen von *trans*-Dienen zwangsläufig in Richtung A oder B gelenkt, da die Orientierung C zu stark gespannt ist (Schema 2). Auch aus *cis*-Dienen, z. B. (3), (24), (61), (68) und (77), erhält man meistens anellierte (und selten überbrückte) Addukte, aber aus einem anderen Grund. Die beobachtete Vorzugsrichtung E könnte hier darauf zurückzuführen sein, daß eine Verknüpfung der näheren Enden des Diens und des Dienophils entropisch günstiger ist als die Orientierung F. Dieser Einfluß kann jedoch durch andere Faktoren überdeckt werden, wie die Reaktion (71) \rightarrow (73) zeigt.

2.6.3. Stereochemie

Die $[4+2]$ -Additionen I und II sind synchrone Mehrzentrenprozesse mit charakteristischer Stereospezifität. Bei intramolekularen Additionen II entscheiden zusätzliche Faktoren, ob es im Übergangszustand zu einer *endo*- oder *exo*-Orientierung kommt (Schema 2). An Modellen sieht man beispielsweise, daß bei der intramolekularen Addition von *cis*-Dienen die dienophile Kette in die *exo*-Position E gezwungen wird, da der Übergangszustand D zu stark gespannt ist. Die dadurch in hoher Stereoselektivität anfallenden *cis*-Addukte, z. B. (4), (21) [aus (24)] und (63), können allerdings von Produkten konkurrierender sigmatroper oder *cis/trans*-Isomerisierungsprozesse, z. B. bei der Bildung von (33), begleitet oder sogar verdrängt werden.

Bei den thermisch stabileren *trans*-Dienen hingegen sind beide Orientierungen A und B spannungsfrei. Folglich hängt der Energieunterschied zwischen diesen beiden Übergangszuständen von den bindenden und nichtbindenden Wechselwirkungen der Substituenten und von anderen weniger klar voraussagbaren konformativen Einflüssen ab. Beispielsweise führen *trans*-Dienophile mit *endständiger* Carbonyl- oder Phenyl-Gruppe selektiv zu *trans*-verknüpften Addukten, z. B. (2) und (10), was, analog zur bimolekularen Diels-Alder-Reaktion, die bevorzugte *endo*-Lage von sp^2 -Substituenten widerspiegelt. Allerdings gilt dies *nicht* für Dienophile, sobald der sp^2 -Substituent integrierender Bestandteil der Brücke ist, wie aus den Reaktionen (9), $R^1=H$, \rightarrow (10) + (11), (30) \rightarrow (31), (36) \rightarrow (37) und (98b) \rightarrow (99b) hervorgeht. Durch Substituenten verursachte Abstoßungskräfte hingegen scheinen das räumliche Bild der Reaktionen von (84) und (86) zu prägen. Weitere Beispiele, z. B. die Thermolyse von (12), (98b) und (100b), zeigen den stereochemischen Einfluß von Amidgruppen, je nachdem ob diese teilweise oder vollständig in die Brücke eingebaut sind. Ganz allgemein sollte es durch konformative Modifikationen der Brücke möglich sein, intramolekulare Cycloadditionen mehr oder weniger in Richtung *trans*- oder *cis*-anellierter Produkte zu dirigieren.

Von präparativem Interesse ist schließlich die sterische Induktion von Chiralitätszentren durch Zentren, die sich bereits in der Brücke befinden, wobei die konformativen Anforderungen eines hochgeordneten Übergangszustandes zum Zuge kommen. So ließen sich beispielsweise bei der Thermolyse von (16), (47), (68), (103), (105), (108) und (114) bis zu fünf Chiralitätszentren gleichzeitig kontrollieren.

3. Intramolekulare Cycloadditionen von Nitronen und Azomethinimininen

Es ist in erster Linie das Verdienst *Huisgens* und seiner Schule, das Konzept der $[3+2]$ -Cycloadditionen in seiner

Tragweite zur Synthese fünfgliedriger Heterocyclen veranschaulicht zu haben^[3]. Diese Reaktionen sind mit der Diels-Alder-Reaktion eng verwandt. Beispiele sind unter anderen die bimolekulare Addition von Nitronen und Azomethinimin an Mehrfachbindungen (Typ IIIa bzw. IIIb in Schema 3).



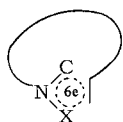
Typ IIIa, X = O

Typ IIIb, X = NCOR
bimolekular



Typ IVa, X = O

Typ IVb, X = NCOR
intramolekular



Typ Va, X = O

Typ Vb, X = NCOR
intramolekular



Typ VI

intramolekular

Schema 3. [3+2]-Additionen von Nitronen (Typ IIIa, IVa, Va) und Azomethinimin (Typ IIIb, IVb, Vb, VI).

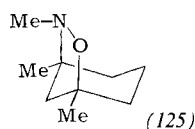
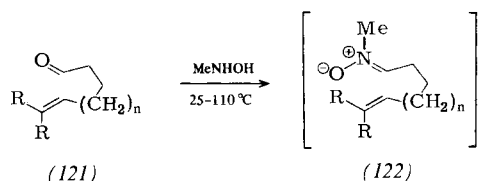
Obwohl intramolekulare Varianten unlängst im Rahmen eines Übersichtsartikels besprochen wurden^[45], scheint es gerechtfertigt, im folgenden ihre Besonderheiten systematisch zu betrachten; dabei beschränkt sich die Diskussion auf eine enge Auswahl von Reaktionen, an denen CC-Doppelbindungen beteiligt sind (Typ IV bis VI in Schema 3).

3.1. Nitrone

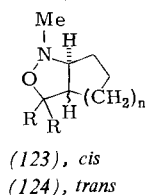
Nitrone nehmen unter den 1,3-Dipolen eine Sonderstellung ein^[46], nicht zuletzt dank ihrer leichten Zugänglichkeit sowie der Modifizierbarkeit ihrer Addukte. So beschrieb Beckmann bereits 1890 die Cycloaddition des Nitrons *N*-Benzyliden-benzylamin-*N*-oxid an Phenylisocyanat^[47]; die Anlagerung von Nitronen an die CC-Doppelbindung wurde dagegen erst nahezu 70 Jahre später von mehreren Arbeitsgruppen gleichzeitig gefunden^[48]. Daß die Entdeckung bimolekularer und intramolekularer Nitron-Olefin-Additionen zeitlich zusammenfällt, erscheint bemerkenswert.

3.1.1. C-Alkenylnitrone (Additionen vom Typ IVa)

Wie Le Bel et al. zeigten^[48c, 49], lassen sich intramolekulare Additionen von intermediären C-Alkenylnitronen (Typ IVa) leicht durchführen, wenn man olefinische Aldehyde (121) mit



(a), n = 1; (b), n = 2



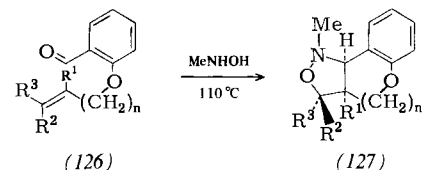
(123), *cis*
(124), *trans*

N-Alkylhydroxylaminen kondensiert; dabei fallen unmittelbar die anellierten Isoxazolidine (123) und/oder (124) an.

Interessanterweise gelingen manche dieser Additionen an nichtaktivierte CC-Doppelbindungen glatt bei 25°C, während die bimolekulare Variante IIIa eine höhere Reaktionstemperatur und/oder eine Aktivierung der Olefin-Komponente erfordert^[41]. Dieser für die Synthese nützliche Unterschied reflektiert wiederum die entropische Hilfestellung bei intramolekularen Reaktionen. Beachtung verdient auch die Regioselektivität der Addition von (122), die überwiegend, wenn nicht ausschließlich, zu anellierten Addukten führt (siehe Abschnitt 3.3.2). Eine Ausnahme bildet die Entstehung überbrückter Isoxazolidine wie (125) aus C-Alkenylnitronen, wahrscheinlich aufgrund nichtbindender Wechselwirkungen von Substituenten.

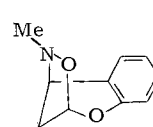
Was die Stereochemie anbelangt (siehe Abschnitt 3.3.3), so reagierten die C-(4-Alkenyl)nitrone (122a) hoch selektiv zu *cis*-kondensierten Isoxazolidinen (123a). Weniger einheitlich verlief die kinetisch kontrollierte Reaktion der homologen C-(5-Alkenyl)nitrone (122b)^[50]; man erhielt vorherrschend die *trans*-Addukte (124b) neben wechselnden Mengen der *cis*-Isomere (123b). Bei höheren Temperaturen (180 bis 300°C) erfolgte jedoch, vermutlich durch 1,3-dipolare Cycloreversion, eine Äquilibration der *trans*- und *cis*-Addukte (124b) und (123b) zum thermodynamisch stabileren Isomer (123b).

Isoxazolidine, die mit einem sechsgliedrigen Ring *cis*-verknüpft sind, entstanden dagegen regio- und stereoselektiv aus ϵ,ζ -ungesättigten Aldehyden unter kinetischer Kontrolle, vorausgesetzt, daß die Kohlenstoffatome α und β ^[51a, 51b] (oder γ und δ ^[51c]) einem aromatischen Ring angehören. Dies veranschaulichen beispielsweise die ergebigen Umsetzungen

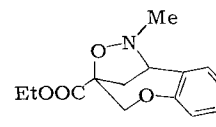


(126)

(127)



(129)

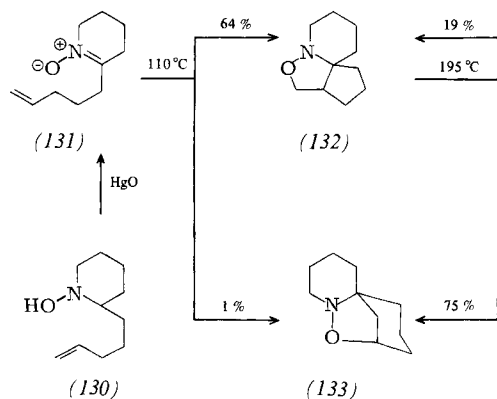


(128)

(a), n = 1; (b), n = 2

(126a) \rightarrow (127a) ($R^1 = R^2 = R^3 = H$, 80 % Ausbeute), die allerdings mit zunehmendem Abstand zwischen den Reaktionspartnern [(126b) \rightarrow (127b), $R^1 = R^2 = R^3 = H$, 26 % Ausbeute] an Effizienz einbüßen. Gleichfalls nicht unerwartet kam die Beobachtung, daß Carbonyl- oder Ether-Substituenten (am näheren Ende der Alken-Einheit) die intramolekulare Addition teilweise in Richtung überbrückter Produkte, z. B. (128) oder (129), dirigieren können; dies wurde auch bei Versuchen zur Synthese von Tetracyclin beobachtet^[51d].

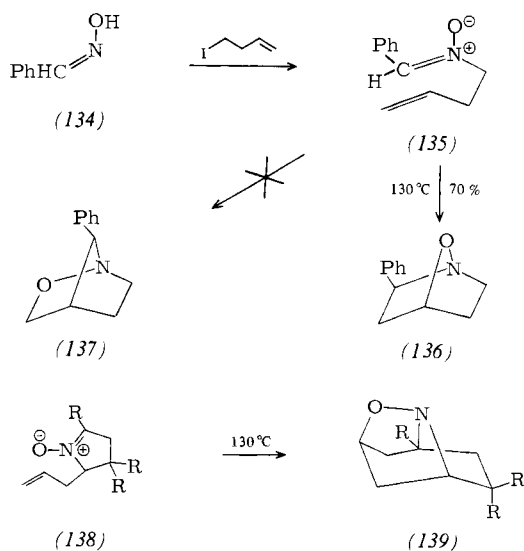
Daß bei Additionen vom Typ IVa an nichtpolarisierte CC-Doppelbindungen im allgemeinen jedoch die Bildung von anellierten Isoxazolidinen dominiert, zeigt insbesondere eine Modell-Studie zur Synthese des Alkaloids Histronicotxin^[52]. Das endocyclische Ketonitrone (131), bereitet durch Oxidation des Hydroxylamins (130), ergab nämlich bei 110°C vorwiegend das anellierte Addukt (132) und nur eine Spur des erwünschten überbrückten Isomers (133), das nach Spaltung



der NO-Bindung das Histronicotoxin-Gerüst liefert. Beachtlicherweise gelang die Umwandlung (132) → (133) bei höherer Temperatur, wobei offensichtlich die Reversibilität der Addition zum Zuge kommt. Folglich ist das überbrückte Addukt (133) thermodynamisch stabiler als das anellierte Isomer (132), dessen Bildung kinetisch kontrolliert ist.

3.1.2. N-Alkenylnitrone (Additionen vom Typ Va)

Intramolekulare Additionen vom Typ Va, die zwangsläufig zu überbrückten Isoxazolidinen führen, fanden bis in die jüngste Zeit nur wenig Beachtung. Das erste Beispiel war die Thermolyse des N-(3-Butenyl)nitrons (135), das seinerseits durch Alkylierung von Benzaldehydoxim (134) erhalten wurde^[53]; dabei entstand (136) als einziges Addukt [und keine

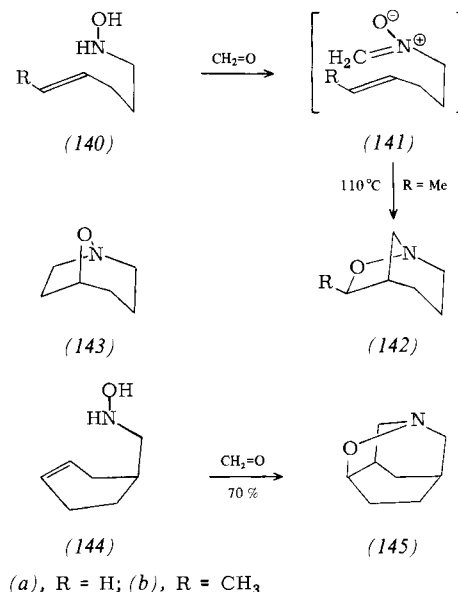


Spur des Stellungsisomers (137)]. Dieses Ergebnis entspricht einer regiospezifischen Bildung der CC-Bindung am weniger substituierten (terminalen) Alken-Kohlenstoff, wie bei den meisten bimolekularen Additionen von Nitronen (Typ IIIa) an monosubstituierte Olefine. Die hohe stereochemische Kontrolle des intramolekularen Prozesses deutet auf eine *endo*-Addition des (Z)-Nitrons (135), nachdem der alternative *exo*-Übergangszustand aus geometrischen Gründen außer Betracht fällt (siehe Abschnitt 3.3.3).

Den gleichen Additionssinn befolgt die Reaktion (138), R=H, CH₃, → (139), die (nach Spaltung der NO-Bindung) zum Tropan-Gerüst führt^[54].

Im Gegensatz dazu wird bei der kürzlich untersuchten intramolekularen Addition von N-(4-Alkenyl)nitronen (141)^[55]

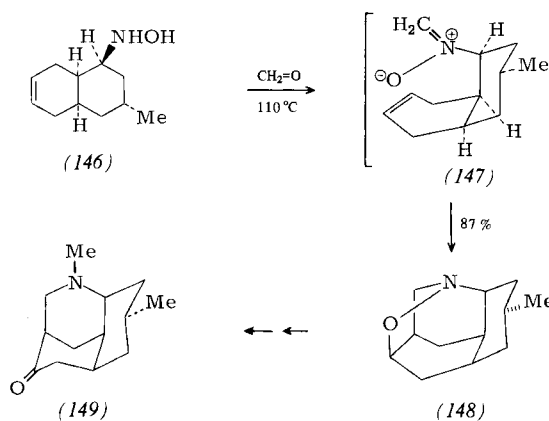
überwiegend der nähere Alken-Kohlenstoff mit dem Nitron-Kohlenstoff verknüpft. Die Nitrone (141) entstehen in situ bei der Kondensation von Formaldehyd mit olefinischen Hydroxylaminen (140), die ihrerseits durch Reduktion von Oximen mit Natriumcyanotrihydridoborat gut zugänglich sind.



So erhielt man beim Erhitzen der nicht isolierten Nitrone (141a) auf 110°C unter kinetischer Kontrolle ein 2:1-Gemisch der beiden Positionsisomere (142a) und (143) in 70 % Ausbeute. Regioselektiv verlief die entsprechende Reaktion von (140b), die ausschließlich das Addukt (142b) in 90 % Ausbeute lieferte.

Diese Selektivität gilt gleichermaßen für die Umsetzung des Hydroxylamins (144), das ebenfalls eine 1,2-disubstituierte Doppelbindung aufweist, wobei als einziges Addukt (145) entsteht.

Die gute Zugänglichkeit von N-(4-Alkenyl)nitronen (aus N-Alkenylhydroxylaminen) und die eindeutige Richtung ihrer intramolekularen Additionen an nichtkonjugierte „symmetrische“ CC-Doppelbindungen ermöglichten unlängst eine einfache^[56a] und enantioselektive^[56b] Synthese des Lycopodium-Alkaloids Lucidulin (149).

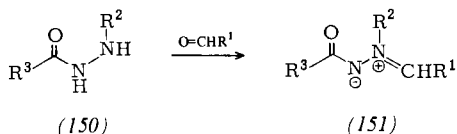


Man erhielt durch Erhitzen des leicht herstellbaren Hydroxylamins (146) mit überschüssigem Paraformaldehyd und einem Molekularsieb in Toluol unmittelbar in 87 % Ausbeute das Isoxazolidin (148), das nach Methylierung, Reduktion und Oxidation in hoher Ausbeute das Alkaloid (149) ergab.

Der Vergleich mit einer anderen vielstufigen Herstellung von racemischem (149)^[56c] beweist hier erstmals in der Naturstoff-synthese eine Überlegenheit intramolekularer Nitron-Additionen gegenüber anderen Reaktionstypen.

3.2. Azomethinimine

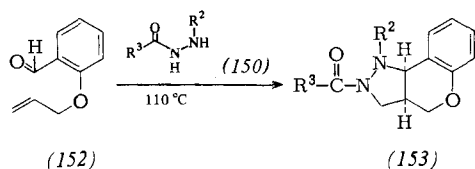
Dieser Dipol blickt auf eine jüngere Geschichte zurück als die Nitrone; ursprünglich kannte man nur wenige endocyclische Vertreter, deren Cycloadditionen (Typ III b) an Mehrfachbindungen von Huisgen et al. 1960 beschrieben wurden^[3a, 57]. Erstaunlicherweise wurden erst vor wenigen Jahren in den Laboratorien der Sandoz AG, analog zur Herstellung von Nitronen, bequeme Wege zu offenkettigen (instabilen) Azomethinimininen gefunden.



So erhielt man aus *N*-Acyl-*N'*,*N'*-dimethylhydrazinen über Quecksilberverbindungen^[58] oder noch besser durch Kondensation von Aldehyden mit *N*-Acyl-*N'*-alkylhydrazinen (150)^[59] in situ die Azomethinimine (151); letztere ließen sich durch bimolekulare Addition (Typ III b) an Dipolarophile, z.B. an Styrol, abfangen, wobei in hohen Ausbeuten Pyrazolidine anfielen. Die einfache Umwandlung (150) → (151) erlaubt nun, olefinische Substituenten R¹, R² und R³ spezifisch in die drei Positionen einzuführen; damit wurden die drei Varianten intramolekularer Cycloadditionen IVb, Vb und VI mühelos realisierbar.

3.2.1. C-Alkenylazomethinimine (Additionen vom Typ IVb)

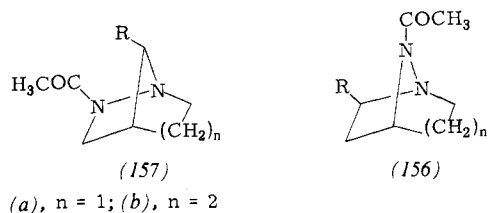
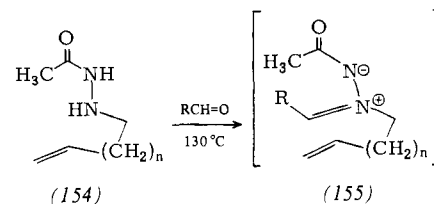
C-Alkenylazomethinimine sind in situ durch Kondensation von olefinischen Aldehyden mit *N*-Acyl-*N'*-alkylhydrazinen (150) bequem zugänglich und gehen spontan eine regioselektive Addition vom Typ IVb ein^[60].



Wie das Beispiel (152) → (153) zeigt, entstehen unmittelbar bevorzugt *cis*-anellierte Pyrazolidine (obwohl die Stereoselektivität hier weniger ausgeprägt ist als bei den analogen Nitron-Additionen). Bemerkenswerterweise reagierte *N,N'*-Bis(*p*-methoxybenzyl)hydrazin unter ähnlichen Bedingungen mit (152) (oder mit Paraformaldehyd in Styrol) nicht zu isolierbaren Pyrazolidin-Produkten^[59, 60]; dies spricht dagegen, daß bei der Umsetzung dieses Hydrazins mit Aldehyden in Gegenwart von Schwefelkohlenstoff (oder Acrylnitril) intermediär Azomethinimine auftreten^[3a, 61].

3.2.2. N-Alkenylazomethinimine (Additionen vom Typ Vb)

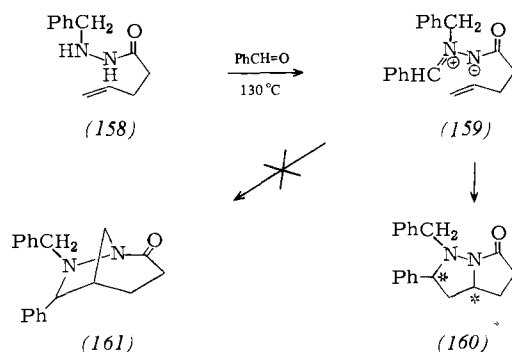
Erwartungsgemäß führte die Kondensation von *N*-Acyl-*N'*-alkenylhydrazinen zu Azomethinimininen (mit einem Alkenylrest am mittleren Stickstoffatom des Dipols), die ihrerseits intramolekulare Additionen von Typ Vb eingehen können^[62].



Beispielsweise entstand durch Umsetzung von (154a) mit Formaldehyd regioselektiv das Addukt (156a), R = H. Ähnlich wie bei den analogen Additionen von Nitronen (Typ Va) kehrt sich die Additionsrichtung beim höheren Homologen (154b), R = H, um; man erhält ausschließlich das Regioisomer (157b), R = H. In der gleichen, wenn auch abgeschwächten Vorzugsrichtung reagierte das Hydrazid (154b) mit Benzaldehyd, wobei in 54% Ausbeute ein 1:7-Gemisch der Positionsisomere (156b), R = Ph, und (157b), R = Ph, neben geringeren Mengen zweier stereoisomerer Produkte erhalten wurde; die hier beobachtete Stereochemie ist mit der überwiegenden Addition des (*Z*)-Dipols (155b), R = Ph, vereinbar.

3.2.3. N-Alkenylazomethinimine (Additionen vom Typ VI)

Der dritte Reaktionstyp VI schließlich erfordert, daß die dipolarophile Kette am endständigen Stickstoffatom des Dipols befestigt ist.

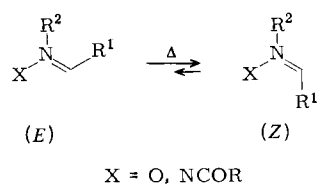


Eine derartige Verbindung läßt sich glatt durch Kondensation von *N*-Alkenoyl-*N'*-alkylhydrazinen mit Aldehyden gewinnen^[62], wie die regio- und stereoselektive Reaktion (158) → (159) → (160) bezeugt; dabei entstand ausschließlich das sterisch einheitliche anellierte Addukt (160) (dessen Konfiguration noch nicht geklärt ist) und keine Spur des überbrückten Isomers (161).

3.3. Diskussion

Die mechanistische Beziehung zwischen der 1,3-Dipolaren Addition und der Diels-Alder-Reaktion gestattet es, die Gesetzmäßigkeiten ihrer intramolekularen Varianten auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen. Im Gegensatz zur Diels-Alder-Reaktion können sich Nitrone und Azomethinimine intra-

molekular auch an CC-Doppelbindungen addieren, die über eine kurze Kette mit dem zentralen Atom des Dipols verbunden sind, ohne daß die Cycloaddition durch die Entstehung von Brückenkopf-Doppelbindungen blockiert wird. Ein weiterer Unterschied betrifft die Rotationsbarrieren von CN- und von CC-Doppelbindungen (Schema 4); es erscheint plausibel,



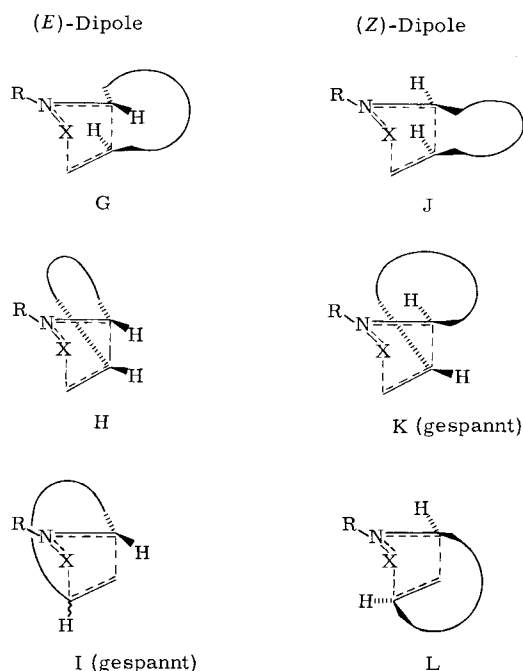
Schema 4. Zur Rotation acyclischer Nitrone und Azomethanimine.

daß (Z)/(E)-Isomerisierungen acyclischer Nitrone und Azomethanimine vergleichbar rasch wie der Cycloadditionsprozeß ablaufen können^[46a, 63]. Dies ist in der Diskussion von Orientierungsregeln (Abschnitt 3.3.2) berücksichtigt. Ferner muß man sich vor Augen halten, daß die angeführten orientierenden Kräfte mit Ausnahme der Spannung durch andere Faktoren überspielbar sind. Wie bei der Diels-Alder-Reaktion kann bei höherer Temperatur Cycloreversion unter Entstehung thermodynamisch kontrollierter Produkte eintreten; dies ist zuweilen präparativ von Nutzen, wie die Umsetzung (132) → (133) zeigt.

3.3.1. Entropische Hilfestellung

Angeichts der stark negativen Aktivierungsentropien der bimolekularen Additionen vom Typ III^[3b] besteht (trotz fehlender Messungen) kaum ein Zweifel, daß die intramolekularen Reaktionen vom Typ IV, V und VI entropisch begünstigt sind. Dafür spricht die glatte intramolekulare Addition empfindlicher, nicht isolierbarer Dipole an reaktionsträge Doppelbindungen, die bei steigendem Abstand [siehe die Reaktion (126b) → (127b)] an Ergiebigkeit verliert.

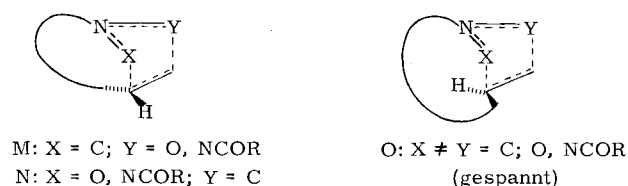
3.3.2. Additionsrichtung



Schema 5. Übergangszustände der Additionen IV (siehe Schema 3).

Wie Modellbetrachtungen intramolekularer Additionen von C-Alkenylnitronen und -azomethaniminen (Schema 5) zeigen, sind sowohl (Z)- als auch (E)-Dipole zur Bildung anellierter Produkte befähigt. Überbrückte Produkte, z. B. (128) und (129), können hingegen nicht über die stark gespannte Orientierung I entstehen, sondern lediglich aus (Z)-Dipolen über den spannungsfreien Übergangszustand L. Nichtsdestoweniger ist L bei Additionen vom Typ IV an nichtpolarisierte Doppelbindungen gegenüber den Orientierungen J und K benachteiligt, was sich in der überwiegenden Bildung anellierter Produkte manifestiert. Diese kinetisch kontrollierte Regioselektivität, die durch die Reaktionsfolge (131) → (132) → (133) illustriert wird, könnte darauf beruhen, daß die Verknüpfung der näheren Enden des Dipols und des Dipolarophils entropisch bevorzugt ist.

Gleiches gilt möglicherweise für die Regioselektivität der Addition (159) → (160); in diesem Fall ist das Dipolarophil am terminalen Stickstoffatom des Dipols angefügt.



Schema 6. Übergangszustände der Additionen V (siehe Schema 3).

Weniger klar voraussagbar ist die Richtung der Additionen vom Typ V. Bei diesen Verbindungen befindet sich die Alkenyl-Kette am zentralen Stickstoffatom des Dipols (Schema 6). So können die Länge der Kette und Alkyl-Substituenten an der Alken-Einheit die alternativen Orientierungen M und N gegeneinander ausspielen. Bei intramolekularen Additionen von N-(4-Alkenyl)nitronen und -azomethaniminen wird allerdings vorwiegend der Übergangszustand M durchlaufen; der Grund dieser Bevorzugung bedarf noch der Klärung.

3.3.3. Stereochemie

Für die kinetisch kontrollierte Bildung von *cis*- und/oder *trans*-anellierten Addukten aus C-Alkenylnitronen und -azomethaniminen kommen prinzipiell die Übergangszustände G, H, J und K in Frage (Schema 5); ein Modell des (Z)-*endo*-Übergangszustandes K erwies sich als gespannt. Diese Spannung ist offensichtlich stark ausgeprägt, sobald die beiden Reaktionspartner nur durch drei Atome oder durch eine Kette von vier Atomen, wovon zwei einer Doppelbindung angehören, voneinander getrennt sind. Nimmt man (wie unten begründet) die vorwiegende Addition von (Z)-Dipolen an, dann erklärt dies die selektive Entstehung von *cis*-anellierten Addukten bei den Umwandlungen von (121a), (126) und (152) (wie auch bei der Reaktion von Citral mit N-Methylhydroxylamin) über den spannungsfreien (Z)-*exo*-Übergangszustand J. Andererseits steht die beobachtete Bildung von *trans*-verknüpften Anlagerungsprodukten aus den Nitronen (122b) im Einklang mit dem (E)-*exo*-Übergangszustand G unter der Annahme, daß nun die Cycloaddition langsamer als die (Z)/(E)-Isomerisierung verläuft; allerdings ist die mögliche Beteiligung eines (Z)-*endo*-Übergangszustandes K, dessen Winkeldeformation durch die längere Brücke verringert wird, nicht von der Hand zu weisen.

Eindeutigen sterischen Verhältnissen begegnen wir bei der intramolekularen Addition von *N*-Alkenylnitronen und -azomethinimininen (Schema 6). Diese Reaktionen (Typ V) können lediglich die *endo*-Übergangszustände M und/oder N durchlaufen, nachdem die alternativen *exo*-Orientierungen O eine unzumutbare Deformation von Bindungswinkeln erfordern. Folglich hängt die Stereochemie der Additionen vom Typ V einzig und allein von der Konfiguration des Dipolarophils und des Dipols ab; daß letzterer bevorzugt in der (*Z*)-Form reagiert, wird durch die beobachteten Umwandlungen (135) → (136) und (155*b*), R = Ph, → (156*b*), R = Ph, nahegelegt.

Die Stereochemie der Additionen vom Typ VI wurde bisher nicht untersucht, obwohl, wie schon erwähnt, die Reaktion (159) → (160) stereoselektiv verläuft.

4. Schlußbetrachtung

Intramolekulare Cycloadditionen von 1,3-Dienen und 1,3-Dipolen ermöglichen es dem Chemiker, in einer Syntheseoperation komplexe polycyclische Moleküle räumlich gezielt aufzubauen. Die enorme Vielfalt der klassischen bimolekularen Varianten deutet jedoch bereits an, daß der präparative Reichtum, den die Intramolekularität diesen Reaktionstypen verleiht, keineswegs ausgeschöpft ist. Von den sich abzeichnenden Möglichkeiten sei beispielsweise die Knüpfung von mehr als zwei Bindungen durch eine übersehbare Kombination von aufeinanderfolgenden pericyclischen Reaktionen genannt. Es ist auch anzunehmen, daß in Zukunft neue und ergiebige Synthesen für funktionalisierte Ausgangsverbindungen sowie ein besseres Verständnis der theoretischen Grundlagen die Anwendungsbreite dieses Prinzips vergrößern werden.

Die in diesem Artikel erwähnten eigenen Beiträge sind teils in der Sandoz AG, Basel, teils an der Universität Genf experimentell verwirklicht worden. Letztere Arbeiten wurden durch den Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique, die Sandoz AG, Basel, und die Givaudan SA, Vernier, in dankenswerter Weise unterstützt. Nicht zuletzt gebührt mein Dank Frau Kathrin Keller, den Herren Roland Achini, Bartholomeus Bakker, Charles Fehr, Wolfgang Fröstl, Emil Pfenninger, Martin Petrzilka, Samuel Siles, Roger Snowden und Jochen Warneke für ihre wertvolle Mitarbeit sowie meinem Kollegen Prof. Charles W. Jefford und Herrn Dr. Roger L. Snowden für ihre Anregungen zur Abfassung des Manuskriptes.

Eingegangen am 30. August 1976 [A 143]

- [1] R. B. Woodward u. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* 81, 797 (1969); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 8, 781 (1969).
- [2] Übersichten: a) J. Sauer, *Angew. Chem.* 78, 233 (1966); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 5, 211 (1966); b) *Angew. Chem.* 79, 76 (1967); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 6, 16 (1967); c) J. Hamer: 1,4-Cycloaddition Reactions. Academic Press, New York 1967; d) S. Seltzer, *Adv. Alicyclic Chem.* 2, 1 (1968); e) H. Wollweber: Diels-Alder-Reaktion. Thieme, Stuttgart 1972.
- [3] a) R. Huisgen, *Angew. Chem.* 75, 604 (1963); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2, 565 (1963); b) *Angew. Chem.* 75, 742 (1963); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2, 633 (1963); c) J. Org. Chem. 41, 403 (1976).
- [4] Übersicht: K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* 8, 361 (1975).
- [5] O. Diels u. K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 460, 98 (1928).
- [6] K. Alder u. M. Schumacher, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* 10, 66 (1953).
- [7] a) E. T. McBee, J. O. Stoffer u. H. P. Braendlin, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 4540 (1962); b) D. J. Cram u. G. R. Knox, *ibid.* 83, 2204 (1961); D. J. Cram, C. S. Montgomery u. G. R. Knox, *ibid.* 88, 515 (1966).

- [8] Übersicht: R. G. Carlson, *Annu. Rep. Med. Chem.* 9, 270 (1974).
- [9] H. O. House u. T. Cronin, *J. Org. Chem.* 30, 1061 (1965).
- [10] K. Alder u. W. Vogt, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 564, 120 (1949).
- [11] H. W. Gschwend u. H. P. Meier, *Angew. Chem.* 84, 291 (1972); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11, 294 (1972); H. W. Gschwend, A. O. Lee u. H. P. Meier, *J. Org. Chem.* 38, 2169 (1973); H. W. Gschwend, *Helv. Chim. Acta* 56, 1763 (1973).
- [12] W. Oppolzer u. W. Fröstl, *Helv. Chim. Acta* 58, 590 (1975).
- [13] a) W. Oppolzer u. W. Fröstl, *Helv. Chim. Acta* 58, 587 (1975); b) unpublizierte Arbeiten.
- [14] a) W. Oppolzer u. W. Fröstl, *Helv. Chim. Acta* 58, 593 (1975); b) unpublizierte Arbeiten; c) W. Oppolzer, C. Fehr u. J. Warneke, vorgetragen (W. O.) auf dem 4. Int. Symp. „Synthesis in Organic Chemistry“, Cambridge, Juli 1975; *Helv. Chim. Acta*, im Druck.
- [15] J. J. S. Bajorek u. J. K. Sutherland, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1975, 1559.
- [16] W. Oppolzer u. R. L. Snowden, *Tetrahedron Lett.* 1976, 4187.
- [17] R. F. Borch, A. J. Evans u. J. J. Wade, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 6282 (1975).
- [18] J. Auerbach u. S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* 40, 3311 (1975).
- [19] E. Wenkert u. K. Naemura, *Synth. Commun.* 3, 45 (1973).
- [20] E. J. Corey u. M. Petrzilka, *Tetrahedron Lett.* 1975, 2537.
- [21] E. J. Corey u. R. L. Danheiser, *Tetrahedron Lett.* 1973, 4477.
- [22] G. Brieger, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 3783 (1963).
- [23] E. J. Corey u. R. S. Glass, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 2600 (1967).
- [24] L. A. Paquette u. M. J. Wyrvatt, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 4671 (1974); D. McNeil, B. R. Vogt, J. J. Sudol, S. Theodoropoulos u. E. Hedaya, *ibid.* 96, 4673 (1974).
- [25] A. Krantz u. C. Y. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 5662 (1973).
- [26] F. Näf u. G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* 57, 1868 (1974).
- [27] G. Büchi, R. E. Erickson u. N. Wakabayashi, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 927 (1961); G. Büchi, W. D. MacLeod, Jr. u. J. Padilla O, *ibid.* 86, 4438 (1964); S. Danishefsky u. D. Dumas, *Chem. Commun.* 1968, 1287; R. N. Mirrington u. K. J. Schmalzl, *J. Org. Chem.* 37, 2871 (1972).
- [28] a) G. Frater, *Helv. Chim. Acta* 57, 172 (1974); b) H. Greuter, G. Frater u. H. Schmid, *ibid.* 55, 526 (1972); c) G. Frater, persönliche Mitteilung.
- [29] D. J. Bichan u. P. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 4773 (1972); *Can. J. Chem.* 53, 2054 (1975).
- [30] P. G. Sammes u. R. A. Watt, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1975, 502.
- [31] L. H. Klemm u. W. Gopinath, *Tetrahedron Lett.* 1963, 1243; L. H. Klemm, D. R. Olson u. D. V. White, *J. Org. Chem.* 36, 3740 (1971); L. H. Klemm, T. M. McGuire u. K. W. Gopinath, *ibid.* 41, 2571 (1976).
- [32] a) W. Oppolzer, R. Achini, E. Pfenninger u. H. P. Weber, *Helv. Chim. Acta* 59, 1186 (1976); Belg. Pat. 805504 (1974); b) M. T. Cox, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1975, 903.
- [33] a) W. Oppolzer, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 3833 (1971); b) 93, 3834 (1971); c) *Angew. Chem.* 84, 1108 (1972); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11, 1031 (1972); d) *Tetrahedron Lett.* 1974, 1001; vgl. auch *Angew. Chem.* 84, 712 (1972); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11, 728 (1972).
- [34] Y. Butsugan, S. Yoshida, M. Muto u. T. Bito, *Tetrahedron Lett.* 1971, 1129; K. H. Pfoertner u. W. E. Oberhänsli, *Helv. Chim. Acta* 58, 840 (1975).
- [35] W. Oppolzer u. K. Keller, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 3836 (1971).
- [36] a) T. Kametani, H. Nemoto, H. Ishikawa, K. Shiroyama u. K. Fukumoto, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 3378 (1976); b) W. Oppolzer u. M. Petrzilka, unveröffentlichte Versuche.
- [37] a) O. L. Chapman, M. R. Engel, J. P. Springer u. J. C. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 6696 (1971); b) G. C. Brophy, J. Mohandas, M. Slaytor, S. Sternhell, T. R. Watson u. L. A. Wilson, *Tetrahedron Lett.* 1969, 5159.
- [38] a) R. Thomas, *Biochem. J.* 78, 807 (1961); b) A. C. Bazan, J. M. Edwards u. U. Weiss, *Tetrahedron Lett.*, im Druck.
- [39] B. S. Joshi, N. Viswanathan, D. H. Gawad, V. Balakrishnan u. W. v. Philipsborn, *Helv. Chim. Acta* 58, 2295 (1975).
- [40] A. I. Scott, *Acc. Chem. Res.* 3, 151 (1970); A. R. Battersby, *ibid.* 5, 148 (1972).
- [41] J. P. Kutney, J. F. Beck, N. J. Eggers, H. W. Hanssen, R. S. Sood u. N. D. Westcott, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 7322 (1971); S. Escher, Dissertation Nr. 4887, ETH Zürich 1972; J. P. Kutney, *Heterocycles* 4, 169, 429 (1976).
- [42] A. I. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 8262 (1972); A. I. Scott u. C. C. Wei, *ibid.* 94, 8263, 8264, 8266 (1972); R. T. Brown, G. F. Smith, J. Poisson u. N. Kunesch, *ibid.* 95, 5778 (1973).
- [43] F. E. Ziegler u. E. B. Spitzner, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 7146 (1973).
- [44] C. Kan-Fan, G. Massiot, A. Ahond, B. C. Das, H.-P. Husson, P. Potier, A. I. Scott u. C. C. Wei, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1974, 164.
- [45] A. Pawda, *Angew. Chem.* 88, 131 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, 123 (1976).
- [46] Übersichten: a) J. Hamer u. A. Macaluso, *Chem. Rev.* 64, 473 (1964); b) G. R. Delpierre u. M. Lamchen, *Quart. Rev. Chem. Soc.* 19, 329 (1965); c) D. S. C. Black, R. F. Crozier u. V. C. Davis, *Synthesis* 1975, 205.
- [47] E. Beckmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 23, 1680, 3331 (1890); 27, 1957 (1894).
- [48] a) C. W. Brown, K. Marsden, M. A. T. Rogers, C. M. B. Tylor u. R. Wright, *Proc. Chem. Soc. (London)* 1960, 254; b) R. Grashey, R.

- Huisgen u. H. Leitermann, *Tetrahedron Lett.* 12, 9 (1960); c) N. A. LeBel u. J. J. Whang, *J. Am. Chem. Soc.* 81, 6334 (1959).
- [49] N. A. LeBel, M. E. Post u. J. J. Whang, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 3759 (1964); N. A. LeBel, *Trans. N. Y. Acad. Sci.* 27, 858 (1965).
- [50] N. A. LeBel u. E. G. Manucci, *J. Org. Chem.* 36, 2440 (1971).
- [51] a) W. Oppolzer u. K. Keller, *Tetrahedron Lett.* 1970, 1117; b) W. Oppolzer u. H. P. Weber, *ibid.* 1970, 1121; c) W. Oppolzer u. K. Keller, *ibid.* 1970, 4313; d) J. E. Baldwin, D. H. R. Barton, N. J. A. Gutteridge u. R. J. Martin, *J. Chem. Soc. C* 1971, 2184.
- [52] E. Gössinger, R. Imhof u. H. Wehrli, *Helv. Chim. Acta* 58, 96 (1975).
- [53] W. C. Lumma, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 91, 2820 (1969).
- [54] a) J. B. Bapat, D. S. C. Black, R. F. C. Brown u. C. Ichlov, *Aust. J. Chem.* 25, 2445 (1972); b) J. J. Tufariello u. E. J. Trybulski, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 720.

- [55] W. Oppolzer, M. Petrzilka, B. Bakker u. S. Siles, unveröffentlichte Versuche.
- [56] a) W. Oppolzer u. M. Petrzilka, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 6722 (1976); b) unveröffentlichte Versuche; c) W. L. Scott u. D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 4779 (1972).
- [57] R. Huisgen, R. Fleischmann u. A. Eckell, *Tetrahedron Lett.* 1960, Nr. 12, S. 1; R. Huisgen u. A. Eckell, *ibid.* 1960, Nr. 12, S. 5.
- [58] W. Oppolzer u. H. P. Weber, *Tetrahedron Lett.* 1972, 1711.
- [59] W. Oppolzer, *Tetrahedron Lett.* 1970, 2199.
- [60] W. Oppolzer, *Tetrahedron Lett.* 1970, 3091.
- [61] R. Grashey, R. Huisgen, K. K. Sun u. R. M. Moriarty, *J. Org. Chem.* 30, 74 (1965).
- [62] W. Oppolzer, *Tetrahedron Lett.* 1972, 1707.
- [63] J. Bjørge, D. R. Boyd u. D. C. Neill, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1974, 478.

Regeln für Strukturen globulärer Proteine

Von Georg E. Schulz^[*]

Kann der Aufbau der so überaus komplexen dreidimensionalen Strukturen von nativen Polypeptidketten im Detail verstanden werden? Durch die Fülle der bisher gefundenen physiko-chemischen und phylogenetischen Gemeinsamkeiten zwischen Proteinen ist diese Frage zulässig geworden. Der augenblickliche Stand dieser Diskussion wird hier dargelegt.

1. Einleitung

Vor 16 Jahren wurde erstmals die Struktur eines globulären Proteins^[1] aufgeklärt. Inzwischen sind etwa 40 Proteine bis zu atomarer Auflösung analysiert, bei weiteren zehn kennt man im wesentlichen die Gestalt der Polypeptidkette. Zweifellos ist damit die Zeit der Pioniere und des ersten Erstaunens vorüber. Fast selbstverständlich gehören heutzutage Proteinstrukturmodelle zum Handwerkszeug des Biochemikers, der seine Experimente mit ihrer Hilfe wesentlich fundierter planen und interpretieren kann als früher.

Die Fülle der vorhandenen Strukturdaten begünstigt aber nicht nur biochemisches Arbeiten, sie fordert uns auch heraus, die beobachteten Strukturen physikalisch zu verstehen und damit die Biologie in einem weit grundlegenden Maße als bisher auf ihre physikalische Basis zurückzuführen. Nach genauem Verständnis der Architektur ist außerdem mit einer wesentlichen Ausweitung des Bereiches der analysierbaren Proteine zu rechnen, weil dann auch Proteine zugänglich werden, die nicht kristallisieren. Aber nicht nur rezente biologische Systeme, auch historische Zusammenhänge, insbesondere sehr frühe Stadien der Evolution, werden uns auf diese Weise erschlossen. Also lohnt es sich, hier einige Mühe zu investieren.

2. Energiebilanz

Globuläre Proteine bestehen aus linearen Polypeptidketten (Abb. 1), die durch gleichartiges Zusammenfügen von Aminosäuren synthetisiert werden^[4]. Nach oder während der Synthese falten sich diese Ketten spontan zur exakten Raumstruktur. Die Spontaneität der Faltung wird heute als allgemeingültig

angesehen, weil sie an mehreren Proteinen in Renaturierungsexperimenten demonstriert werden konnte^[5–7]. Implizit ist also die gesamte Information über die Raumstruktur bereits in der chemischen Struktur der Kette, d. h. in der Sequenz der Aminosäuren vorhanden. Die Faltung ist lediglich der Übergang in einen energetisch günstigeren Zustand der Kette.

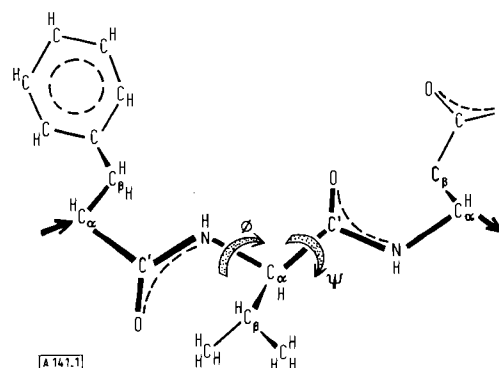


Abb. 1. Teil einer Peptidkette. Wegen Mesomerie sind die Peptidbindungen planar [2]. Die Diederwinkel ϕ und ψ an den C_α -Atomen bestimmen deshalb die Kettengestalt. Sterische Behinderungen lassen nur etwa 15 % aller möglichen ϕ, ψ -Einstellungen zu [3]. Man beachte die relativ geringe Bewegungsfreiheit der verwendeten Seitenketten!

Dabei spielen im wesentlichen drei Wechselwirkungstypen eine Rolle: van-der-Waals-Kräfte zwischen unpolaren Gruppen, Dipolkräfte zwischen polaren Gruppen und hier speziell Wasserstoffbrücken, sowie „hydrophobe Kräfte“ (ein Synonym für Wasserentropie, welches die Tendenz der apolaren Seitenketten zur Bildung einer separaten hydrophoben Phase – also einer Art Öltröpfchen – beschreibt)^[8]. In der Bilanz für die freie Enthalpie

$$\Delta G = \Delta H_{\text{Bindung}} - T \cdot \Delta S_{\text{Wasser}} - T \cdot \Delta S_{\text{Kette}} \quad (1)$$

[*] Dr. G. E. Schulz
Max-Planck-Institut für medizinische Forschung
Jahnstraße 29, D-6900 Heidelberg