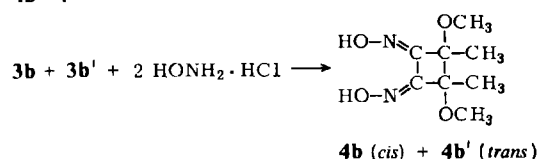


und als deren Syntheseäquivalente verwenden: z. B. ergibt die Umsetzung von **3b** und **3b'** mit zwei Äquivalenten Hydroxylamin-hydrochlorid in Methanol (50°C, 0.5 h) die kristallinen 1,2-Bis(hydroxyimino)cyclobutane **4b** und **4b'**^[8].



Eingegangen am 21. Juli,
in veränderter Fassung am 27. Dezember 1983 [Z 483]

- [1] R. Aumann, E. O. Fischer, *Chem. Ber.* 101 (1968) 954.
[2] C. G. Kreiter, R. Aumann, *Chem. Ber.* 111 (1978) 1223.
[3] Die gelben Komplexe **2**, $\text{R} = \text{CH}_3$, C_6H_5 , $\text{R}' = \text{CH}_3$, C_6H_{11} , $t\text{-C}_4\text{H}_9$ wurden aus Hexan (–78°C) umkristallisiert und durch C,H,N-Analysen, Massen-, IR- und ¹H-NMR-Spektren charakterisiert.
[4] M. W. Barker, W. E. McHenry in S. Patai: *The Chemistry of Ketenes, Allenes, and Related Compounds*, Wiley, New York 1980, Teil 2, S. 701–720.
[5] Zum Beispiel Werte für **3b** und **3b'**: UV: **3b** λ_{max} in C_6H_{12} 660 nm ($\epsilon = 6060$), in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 610 (4900); **3b'** λ_{max} 680 (6850) bzw. 630 (4500). – IR: $\nu(\text{C}=\text{O})$ für *cis*- $\text{L}_2\text{Cr}(\text{CO})_2$ **3b** und **3b'** in Hexan 2007 (40), 1903 sh (100), 1845 (80); $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1590 cm^{-1} . – ¹H-NMR (C_6D_6 , 300 MHz): **3b'** $\delta = 3.02$ (OCH₃), 1.22 (CCH₃); **3b** $\delta = 3.15$ (OCH₃), 1.15 (CCH₃). – ¹³C-NMR (C_6D_6 , 75 MHz): **3b'** $\delta = 15.26$ (CH₃), 25.10, 25.21 (2C), 34.36, 34.47 (5CH₂), 53.11 (OCH₃), 67.44 (NCH), 88.90 (C–OCH₃), 170.56 (C=N), 213.0 (*cis*-CO), 232.1 (*trans*-CO); **3b** $\delta = 18.66$ (CH₃), 25.06, 25.26 (2C), 34.11, 34.82 (5CH₂), 53.87 (OCH₃), 67.66 (NCH), 86.19 (C–OCH₃), 171.16 (C=N), 212.43, 213.01 (*cis*-CO), 232.29 (*trans*-CO). – FD-MS: **3b** m/z 498; **3b'** m/z 498.
[6] H. Bock, H. tom Dieck, *Angew. Chem.* 78 (1966) 549; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 5 (1966) 520; H. tom Dieck, I. W. Renk, *Chem. Ber.* 104 (1971) 110; L. H. Staal, D. J. Stufkens, A. Oskam, *Inorg. Chim. Acta* 1978, 255; G. van Koten, K. Vrieze, *Adv. Organomet. Chem.* 21 (1982) 151.
[7] Arbeitsvorschrift für die Synthese von Tetracarbonyl-[1,2-bis(cyclohexylimino)-2,3-dimethyl-2,3-dimethoxy-cyclobutan]chrom(0) (**3b** und **3b'**): In einem 3 mL-Gewindelfläschchen werden (unter Luft- und Feuchtigkeitsschluss) 250 mg (1 mmol) $(\text{CO})_2\text{Cr}(\text{C}(\text{OCH}_3)_2)_2$ [**1**] mit 1 mL Hexan „angelöst“, bei –78°C mit 109 mg (1 mmol) Cyclohexylisocyanid (FLUKA) in 1.5 mL Hexan vereinigt und anschließend 4 h auf 50°C erwärmt. Die tiefblaue Lösung wird an Silicagel (Säule 30 × 1.5 cm, Petrolether/Ether = 4 : 1) rasch (da die Komplexe auf der Säule zersetzlich sind) chromatographiert. Nach $\text{Cr}(\text{CO})_6$ wird zunächst das ultramarinblaue **3b** (Hauptprodukt), dann das azurblaue **3b'** (Nebenprodukt) isoliert. Gesamtausbeute nach Umkristallisieren aus Hexan (–78°C) ca. 200 mg (80%).
[8] **4b** und **4b'** geben korrekte C,H,N-Werte. Bei Chromatographie an Silicagel wandert **4b** ($\text{Fp} = 172^\circ\text{C}$) langsamer als **4b'** ($\text{Fp} = 160^\circ\text{C}$). **4b'**: ¹H-NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.60$ (CCH₃), 3.48 (OCH₃), 8.06 (br, OH); ¹³C-NMR ($[\text{D}_6]\text{Aceton}$, 75 MHz): $\delta = 13.52$ (CH₃), 54.56 (OCH₃), 87.13 (C–OCH₃), 155.56 (C=N); MS (70 eV): m/z 185 (6%, $M - \text{OH}$), 168 (8, $M - 2\text{OH}$), 153 (26, 168–CH₃), 101 (100, 153–NC–CN), 73 (56, 101–CO). – **4b**: ¹H-NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.60$ (CH₃), 3.56 (OCH₃), 8.06 (br, OH); ¹³C-NMR ($[\text{D}_6]\text{Aceton}$, 75 MHz): $\delta = 17.34$ (CH₃), 54.95 (OCH₃), 86.35 (C–OCH₃), 155.66 (C=N); MS (70 eV): wie **4b'**. Für die *cis*-Verbindung **4b** wird das ¹³C-Resonanzsignal von C–CH₃ bei tieferem Feld beobachtet als für **4b'**. Dieser Effekt wurde zur Konfigurationszuordnung auch bei den Komplexen **3b** und **3b'** herangezogen.

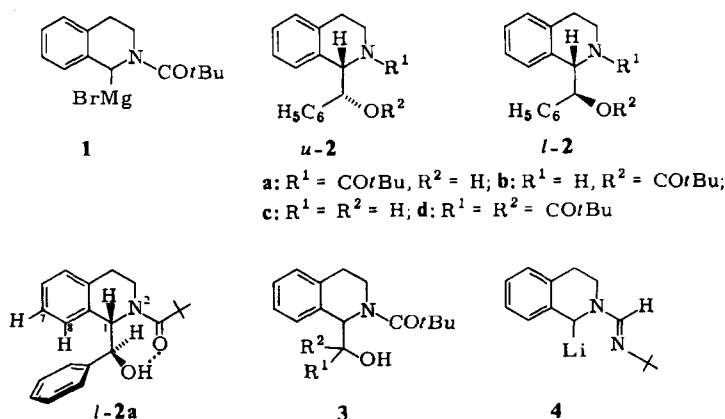
Diastereoselektive Hydroxyalkylierungen in 1-Stellung von 2-Pivaloyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin über ein Magnesiumderivat

Von Dieter Seebach* und Max A. Syfrig

Amid-artige Derivate von 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin lassen sich in 1-Stellung lithieren und somit alkyl-lieren^[1–4]. Es gelang zwar, diesen Prozeß enantioselektiv zu

modifizieren^[3], aber die Addukte der Lithioamide an Aldehyde konnten bisher nur mit sehr schlechter Diastereoselektivität erhalten werden^[2,4]. Wir fanden jetzt^[5], daß Zugabe von Magnesiumbromid-Ether zu Lösungen von lithiertem 2-Pivaloyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin in Tetrahydrofuran (THF) ein diastereoselektives Reagens **1** erzeugt^[6].

Gibt man bei –78°C Benzaldehyd zur Lösung von **1**^[6], so kann man nach der Aufarbeitung das *u*-Isomer von **2a** ($\text{Fp} = 160^\circ\text{C}$) in 83% Ausbeute isolieren, *l*-**2a** ließ sich ¹H- oder ¹³C-NMR-spektroskopisch nicht nachweisen. Wir fanden auch, daß das Amid *u*-**2a** sich beim Erhitzen unter Rückfluß in Methanol/conc. Salzsäure in 8 h in den Ester *u*-**2b** ($\text{Kp} = 150^\circ\text{C}/0.005$ Torr) umlagert, während sich der diastereomere Ester *l*-**2b** ($\text{Fp} = 76\text{--}78^\circ\text{C}$) beim zweistündigen Erhitzen von *u*-**2a** unter Rückfluß in Trifluoressigsäure/Trifluoressigsäureanhydrid bildet. Beide Prozesse sind vollständig selektiv (NMR-Analyse) und verlaufen mit ca.



90% Ausbeute^[7]. Reduktive Spaltung der Ester *u*-**2b** und *l*-**2b** durch Erhitzen (6 h Rückfluß) mit LiAlH_4 in THF liefert (ca. 65%) die Aminoalkohole *u*-**2c** ($\text{Fp} = 73\text{--}75^\circ\text{C}$) bzw. *l*-**2c** ($\text{Fp} = 102\text{--}105^\circ\text{C}$). Im Gegensatz zum Magnesiumderivat **1** ergibt die entsprechende Lithiumverbindung nach Umsetzung mit Benzaldehyd und wäßriger Aufarbeitung eine ca. 2 : 1-Mischung des Amids *u*-**2a** und des Esters *l*-**2b**. Die Konfiguration *u* und *l*^[8] wurde aus den NMR-Spektren der vier *u*/*l*-Diastereomerenpaare von **2a**–**2d** abgeleitet. So ist in den *l*-Isomeren von **2a** und **2c** mit intramolekularer Wasserstoffbrücke das NMR-Signal von H-8 um bis zu 1 ppm nach hohem Feld verschoben^[9].

Die Addukte **3a**–**3d** von **1** an andere Aldehyde bilden sich ebenfalls vollständig selektiv (NMR-Analyse), ja sogar mit Acetophenon entsteht ein Diastereomer **3e** in 90% Ausbeute mit 96% Präferenz (siehe Tabelle 1). Die Konfiguration der Produkte **3** wurde analog der von **2** bestimmt.

Tabelle 1. Produkte **3** aus dem Magnesiumderivat **1** und Carbonylverbindungen. % *ds* gibt den Gehalt des Rohproduktes am Hauptisomer an: >97% *ds* bedeutet, daß NMR-spektroskopisch nur ein Diastereomer nachgewiesen wurde. Die % *ds*-Angaben in Klammern gelten für das Lithiumderivat (**1**, Li statt MgBr). Alle Ausbeuten liegen >70%. Wir nehmen an, daß jeweils das *u*-Isomer überwiegt, außer bei **3e**, das laut Verschiebung des NMR-Signals von H-8 *l*-Konfiguration aufweist.

3	R^1	R^2	% <i>ds</i>	$\text{Fp} [^\circ\text{C}]$
a	H	C_2H_5	>97 (75)	129
b	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	>97	165
c	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}$	>97	182
d [a]	H	3,4-(Methylenedioxy)phenyl	>97	168
e	CH_3	C_6H_5	96 (70)	131

[a] Addukt von **1** an Piperonal.

[*] Prof. Dr. D. Seebach, Dipl.-Chem. M. A. Syfrig
Laboratorium für Organische Chemie der
Eidgenössischen Technischen Hochschule
ETH-Zentrum, Universitätstraße 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)

Zugabe von Magnesiumbromid zu THF-Lösungen des lithiierten Formamidins 4^[2] von 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin und *tert*-Butylamin und Addition von 4 an Benzaldehyd liefert das Produkt 2, R¹ = CH=N^tBu, R² = H, mit einem *u/l*-Verhältnis von 6:1^[10] vs. 1:1^[12] ohne Zugabe des Mg-Salzes.

Diese Befunde zeigen einmal mehr, daß das Metall auch in polaren Organometall-Verbindungen („Carbanionderivaten“) entscheidenden Einfluß auf Reaktivität und Selektivität ausübt.

Der selektive Zugang zu *beiden* Diastereomeren des Typs 2 und 3 sollte die Synthese von Isochinolinalkaloiden mit α -hydroxylierter Seitenkette in 1-Stellung ermöglichen^[11].

Eingegangen am 28. November 1983 [Z 637]

- [1] Übersichten: D. Seebach, D. Enders, *Angew. Chem.* 87 (1975) 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14 (1975) 15; D. Seebach, J.-J. Lohmann, M. A. Syfrig, M. Yoshifuji, *Tetrahedron (Symposia-in-Print)* 39 (1983) 1963.
- [2] A. I. Meyers, S. Hellring, W. T. Hoeve, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 5115; A. I. Meyers, W. F. Rieker, L. M. Fuentes, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 2082.
- [3] A. I. Meyers, L. M. Fuentes, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 117.
- [4] D. Seebach, M. Yoshifuji, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 643.
- [5] M. A. Syfrig, geplante Dissertation, ETH Zürich.
- [6] Die Struktur des Reagens ist nicht bekannt; at-Komplexe oder gemischte Aggregate von RMgBr 1, RLi, LiBr und/oder MgBr₂ können beteiligt sein.
- [7] Neuere Beispiele für *N,O*-Acylwanderung in Hydroxycarbonsäureamiden: M. J. Lyapova, I. G. Pojarlieff, B. J. Kurtev, *J. Chem. Res. (M)* 1981, 4083.
- [8] D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* 94 (1982) 696; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 654.
- [9] Vgl. M. Shamma, V. S. Georgiev, *Tetrahedron* 32 (1976) 211.
- [10] Das chirale Formamidin von 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin und 2-Phenyl-2-(trimethylsiloxy)-1-(trimethylsilyloxymethyl)ethylamin [3] ergibt nach Umwandlung in das Magnesiumderivat mit Benzaldehyd ein 5:1-Gemisch von *u*- und *l*-2c. – Während das Lithiumderivat des Formamidins von Piperidin und *tert*-Butylamin mit Benzaldehyd ein ca. 3:2-Gemisch von *l*- und *u*-Addukt liefert (A. I. Meyers, persönliche Mitteilung), finden wir bei Verwendung des Magnesiumderivates ein *l/u*-Verhältnis von 1:2.
- [11] Beispiele: Ushinsunin, Guatterin, Ophiocarpin, Bicucullin, Corlumin; siehe z. B. G. Grethe: „*Isoquinolines, Part 1*“ von: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 38*, Wiley, New York 1981; T. Kametani: *The Chemistry of Isoquinoline Alkaloids*, Hirokawa-Elsevier, Tokyo-Amsterdam 1969.

Molekülstruktur von 8,11-Dichlor[5]metacyclophan: Ein stark verbogener Benzolring**

Von Leonardus W. Jenneskens, Johannes C. Klammer,
Henricus J. R. de Boer, Willem H. de Wolf,
Friedrich Bickelhaupt* und Caspar H. Stam

In der Chemie der [n]Para^[1] und [n]Metacyclophane^[2], die aus einem Benzolring und einer kurzen Oligomethylenbrücke bestehen, interessiert besonders die hohe Spannung und deren Auswirkung auf Struktur und Reaktivität. So wäre es denkbar, daß die sterisch erzwungene Verbiegung des Benzolrings zu einer Bindungsfixierung in Richtung auf ein Cyclohexatrien führen könnte; die erhöhte Neigung einiger Cyclophane zu Diels-Alder-Reaktionen ist in diesem Sinne diskutiert worden^[2d,3]. 8,11-Dichlor[5]meta-

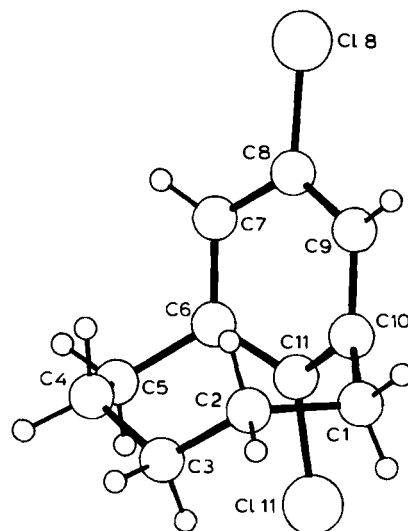


Abb. 1. PLUTO-Darstellung der Struktur von 1 im Kristall [5]. Ausgewählte Abstände [Å] und Winkel [°]: C1–C2 1.569(3), C1–C10 1.506(3), C2–C3 1.566(3), C8–C9 1.389(3), C9–C10 1.400(3), C10–C11 1.391(2), C8–Cl8 1.747(3), C11–Cl11 1.754(3); C2–C1–C10 104.7(2), C1–C2–C3 121.9(2), C2–C3–C4 122.2(2), C7–C8–C9 120.3(3), C7–C8–Cl8 119.5(2), C8–C9–C10 118.8(2), C1–C10–C9 121.8(2), C1–C10–C11 114.8(2), C9–C10–C11 117.4(2), C6–C11–C10 118.7(2), C6–C11–Cl11 119.7.

cyclophan 1 ist ein Beispiel der Metaserie mit der bisher kürzesten Brücke^[4].

Im Kristall hat das Molekül C_s-Symmetrie (Abb. 1); seine Konformation entspricht weitgehend derjenigen, die nach MNDO-Berechnungen sowie NMR-Daten die stabilere der beiden in Lösung vorliegenden Konformationen ist^[2]. Der Benzolring hat eine unsymmetrische Bootkonformation, deren auffallendstes Kennzeichen die starke Biegung des „Bugs“ ist (Abb. 2; $\alpha_1 = 26.8^\circ$); dies ist unseres Wissens die bisher stärkste Abweichung eines Benzolrings von der Planarität. Der Winkel am „Heck“ ist kleiner ($\alpha_2 = 12^\circ$), und die Summe $\alpha_1 + \alpha_2 = 38.8^\circ$ kommt der im [6]Paracyclophanen system nahe (41.3° ^[1a], 38.9° ^[1b]). Bemerkenswert ist der große Winkel $\beta_1 = 48^\circ$; die Spannung an den Brückenköpfen C-6 und C-10 äußert sich auch in ihrer deutlichen Pyramidalisierung (Summe der Bindungswinkel: 354°).

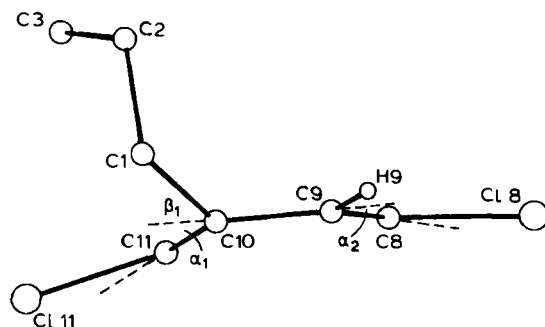


Abb. 2. Seitenansicht der Struktur von 1 im Kristall [5]. α_1 , α_2 , β_1 siehe Text.

Wie schon mehrfach an Cyclophanen^[6] und an Benzolderivaten mit sperrigen Substituenten^[7] beobachtet wurde, ist die Bootkonformation gegenüber der – sterisch möglichen – Sesselkonformation bevorzugt. Wahrscheinlich beruht dies auf der günstigeren π -Überlappung in der Bootform^[6b,7]. Dieser Effekt erklärt wohl auch den auffallenden Befund, daß alle sechs an den Benzolring gebundenen

[*] Prof. Dr. F. Bickelhaupt, Drs. L. W. Jenneskens, J. C. Klammer, H. J. R. de Boer, Dr. W. H. de Wolf
Vakgroep Organische Chemie, Vrije Universiteit
De Boelelaan 1083, NL-1081 HV Amsterdam (Niederlande)
Dr. C. H. Stam
Laboratorium voor Kristallografie, Universiteit van Amsterdam

[**] Diese Arbeit wurde von der Niederländischen Stiftung für Chemische Forschung (SON) mit einer Subvention (L. W. J.) der Niederländischen Organisation für Grundlagenforschung (ZWO) unterstützt.