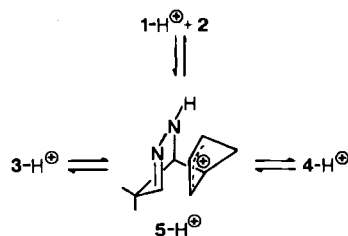


III) Sowohl die Bildung von 3-H^\oplus und 4-H^\oplus als auch ihre Umlagerung erfolgen über eine gemeinsame Zwischenstufe 5-H^\oplus , die entweder zu den Cycloaddukten 3-H^\oplus und 4-H^\oplus weiterreagiert oder wieder zu den Edukten 1-H^\oplus und 2 gespalten wird (Schema 3).



Schema 3.

Zwischen diesen mechanistischen Möglichkeiten ließ sich teilweise experimentell unterscheiden:

- 1) Eine 1:2-Mischung von **4** und Maleinsäureanhydrid (MA) wurde in CDCl_3 bei 0°C mit 0.1 Äquivalenten TFA umgesetzt. Innerhalb 60 min waren die ^1H -NMR-Signale von **4** verschwunden und die von **3** aufgetaucht, wobei nur Spuren an Cycloaddukt aus **2** und MA zu erkennen waren. Dieses war als Hauptprodukt erst nach 2 Wochen entstanden.
- 2) **3** und **4** wurden durch ihre im Fünfring deuterierten Derivate $[\text{D}_6]\text{-3}$ und $[\text{D}_6]\text{-4}$ ersetzt^[11]. Die Umlagerung von $[\text{D}_6]\text{-4}$ in CDCl_3 in Gegenwart von 5 Äquivalenten an undeuteriertem **2** wurde durch Zugabe von 0.05 Äquivalenten TFA eingeleitet^[12]. Nach 2 h hatte sich $[\text{D}_6]\text{-4}$ in $[\text{D}_6]\text{-3}$ umgewandelt, ohne daß die Bildung von undeuteriertem **3** zu erkennen war. Diese setzt erst auf Zusatz von weiteren 0.25 Äquivalenten TFA nach 1–2 d ein.

Nach diesen Experimenten erfolgt der rasche Übergang von 4-H^\oplus in 3-H^\oplus intramolekular als $[3,3]$ -Umlagerung; die Retro-Diels-Alder-Reaktion verläuft viel langsamer. Für die thermische Umlagerung $4 \rightarrow 3$ gilt das Gleiche, da bei der Reaktion $[\text{D}_6]\text{-4} \rightarrow [\text{D}_6]\text{-3}$ in Gegenwart von undeuteriertem **2** (5 Äquiv.) dieses nicht eingebaut wird. Damit entfällt Hypothese I, während zwischen den Hypothesen II und III noch nicht unterschieden werden kann. Obwohl Diels-Alder-Reaktionen und Cope-Umlagerungen normalerweise konzertiert verlaufen^[13], kann unter bestimmten Bedingungen eine Zwischenstufe passiert werden^[4a, 14–16]. Zu große Unterschiede in den π -MO-Energien der Reaktanten können die HOMO-LUMO-Wechselwirkung so stark reduzieren, daß die stark negative Entropie für konzertierte Übergangszustände nicht mehr kompensiert wird. Diese Situation könnte für die sehr unterschiedlichen Diene 1-H^\oplus und **2** durchaus zutreffen. Damit würde entsprechend Hypothese III eine Zwischenstufe vom Typ 5-H^\oplus ^[17] zur Schlüsselverbindung, die Diels-Alder- und Cope-Produkte verbindet (siehe Schema 3).

Die Umlagerung $3\text{-H}^\oplus \rightarrow 4\text{-H}^\oplus$ ist das erste Beispiel einer Cope-Umlagerung mit einer nicht stabilisierten Azo-gruppe ohne Abspaltung von Stickstoff. Diese Umlagerung ist auf andere Systeme übertragbar^[18].

Eingegangen am 2. März 1987 [Z 2118]

[1] Vgl. S. N. Ege: *Organic Chemistry*, D. C. Heath, Lexington, MA, USA 1984, S. 531; G. M. Loudon: *Organic Chemistry*, Addison-Wesley, Reading, MA, USA 1984, S. 521; A. Streitwieser Jr., C. H. Heathcock: *Organische Chemie*, Verlag Chemie, Weinheim 1980, S. 764.

- [2] R. B. Woodward, T. J. Katz, *Tetrahedron Lett.* 1959, Nr. 19, S. 5; *Tetrahedron* 5 (1959) 70.
- [3] Die gleiche Aussage gilt auch für Cycloaddukte aus offenkettigen 1,3-Dienen, sofern sie „endo“-konfiguriert sind. Vgl. [18].
- [4] Vgl. folgende Übersichten: a) Diels-Alder-Reaktionen: J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem.* 92 (1980) 772; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 779; b) katalysierte Cope- und Claisen-Umlagerungen: R. P. Lutz, *Chem. Rev.* 84 (1984) 205.
- [5] a) W. Berning, S. Hünig, *Angew. Chem.* 89 (1977) 825; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 777; b) W. Berning, S. Hünig, F. Prokschy, *Chem. Ber.* 117 (1984) 1455; c) K. Beck, A. Höhn, S. Hünig, F. Prokschy, *ibid.* 117 (1984) 517; d) S. Hünig, F. Prokschy, *ibid.* 117 (1984) 534; e) K. Beck, S. Hünig, *ibid.* 120 (1987) 477.
- [6] Siehe K. Beck, *Dissertation*, Universität Würzburg 1986.
- [7] 4-H^\oplus ist als *endo-4-H*⁺ zu bezeichnen, das in der sauren Lösung innerhalb 28 d vollständig in *exo-4-H*⁺ übergeht. Im Gegensatz zu *endo-4* lagert sich *exo-4* unter den gleichen Bedingungen nicht in **3** um.
- [8] **3**: ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) vgl. [4c]. ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.28, 19.46$ (jeweils q, CH_3), 31.29 (t, C-7), 38.24 (d, C-7a), 49.92 (d, C-4a), 51.55 (s, C-8), 85.92, 87.13 (jeweils d, C-1, 4), 127.8, 132.2 (jeweils d, C-5, 6). – **4**: ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.85$ (s, 3 H, CH_3), 0.99 (s, 3 H, CH_3), 1.41, 1.60 (jeweils d, 9-H₂, $J_{9,9'} = 8.5$ Hz), 2.80 (bs, 1 H, 4-H), 3.39 (d, 1 H, 3a-H, $J_{3a,4} = 1.5$ Hz), 4.34 (bs, 1 H, 7-H), 5.69 (m, 1 H, 6-H), 6.02 (m, 1 H, 5-H), 6.29 (s, 1 H, 2-H). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.37$ (q, CH_3), 29.12 (q, CH_3), 44.88 (s, C-3), 45.76 (d, C-4), 49.92 (t, C-9), 66.44 (d, C-3a), 75.72 (d, C-7), 131.5, 133.8 (jeweils d, C-5, 6), 155.9 (d, C-2).
- [9] Durch Differentialthermoanalyse wurde für $3 \rightarrow 4$ $\Delta H = 4.5$ kcal/mol (72.1°C) bestimmt (Dr. H. D. Beckhaus, Universität Freiburg). Bildungsenthalpien aus Kraftfeldrechnungen (SCRIPT: N. C. Cohen, *Tetrahedron* 37 (1981) 1711) für **3** = 58.1 kcal/mol und für **4** = 62.1 kcal/mol (Dr. H. Burghard, Pharmasynthese, Hoechst AG). Wir danken den Autoren für diese Daten.
- [10] Übersichten zur Cycloaddition mit Iminium-Salzen: a) M. Lora-Tamayo, R. Madronero in J. Hamer (Hrsg.): *1,4-Cycloaddition Reactions*, Academic Press, New York 1967, S. 129f; b) S. M. Weinreb, J. I. Levin, *Heterocycles* 12 (1979) 949; c) S. M. Weinreb, R. R. Staib, *Tetrahedron* 38 (1982) 3087. Vgl. auch: d) B. Schmied, *Dissertation*, Universität Regensburg 1980; e) S. D. Larsen, P. A. Grieco, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 1768.
- [11] Die deuterierten Cycloaddukte $[\text{D}_6]\text{-3}$ und $[\text{D}_6]\text{-4}$ wurden aus **1** und $[\text{D}_6]\text{-2}$ nach den Methoden für die undeuterierten Produkte synthetisiert.
- [12] Die Umlagerung wurde an den NMR-Signalen von 1-H und 4-H (**3**) sowie 3a-H (**4**) verfolgt.
- [13] Vgl. hierzu die ausführliche Diskussion bei M. S. Dewar, S. Olivella, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 5771.
- [14] F.-G. Klärner, B. M. J. Dogan, O. Ermer, W. von E. Doering, M. P. Cohen, *Angew. Chem.* 98 (1986) 109; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 108.
- [15] R. Huisgen in A. Padwa (Hrsg.): *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Wiley-Interscience, New York 1984, S. 48.
- [16] R. Sustmann, *Pure Appl. Chem.* 40 (1974) 569. Vgl. auch K. N. Houk in A. P. Marchand, R. E. Lehr (Hrsg.): *Pericyclic Reactions*, Academic Press, New York 1977, S. 181f.
- [17] 5-H^\oplus ist ein intramolekularer Charge-Transfer-Komplex. Es könnte nach intramolekularer Übertragung eines Elektrons auch als Diradikalmonokation vorliegen.
- [18] K. Beck, H. Burghard, G. Fischer, S. Hünig, P. Reinold, *Angew. Chem.* 99 (1987) 695; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) Nr. 7.

Azo-Cope-Umlagerungen mit nicht stabilisierten Azoverbindungen**

Von Karin Beck, Harald Burghard, Gabriele Fischer, Siegfried Hünig* und Petra Reinold

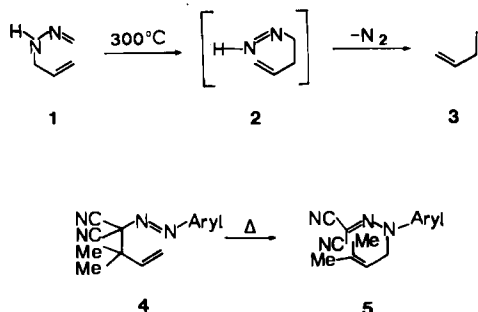
Zu den zahlreichen Hetero-1,5-Dienen, von denen Cope-Umlagerungen bekannt sind, gehören auch 3,4-Di-

[*] Prof. Dr. S. Hünig, Dr. K. Beck, Dipl.-Chem. P. Reinold
Institut für Organische Chemie der Universität
Am Hubland, D-8700 Würzburg
Dr. H. Burghard [*], Dipl.-Ing. G. Fischer [*]
Hoechst AG, Pharmasynthese
Postfach 800320, D-6230 Frankfurt am Main 80

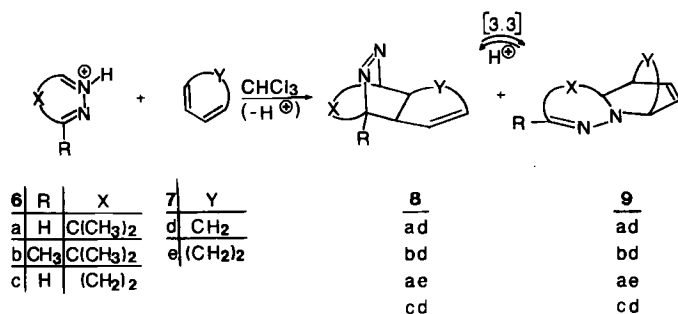
[**] Kraftfeldrechnungen

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und der BASF AG, Ludwigshafen, gefördert.

aza- und 2,5-Diazaderivate. Im ersten Fall wird bei der Umlagerung die N-N-Bindung gelöst, im zweiten verschiebt sich lediglich die Azomethinfunktion^[1]. Die unseres Wissens einzige 2,3-Diaza-Cope-Umlagerung 1 → 2, bei der eine Azoverbindung zu erwarten ist, führt unter Stickstoffverlust zu 1-Buten 3^[2]. Kürzlich gelang an dem durch Arylgruppen stabilisierten System 4 eine Azo-Cope-Umlagerung, bei der erwartungsgemäß das Hydrazon 5 entsteht^[3].



Wir beschreiben nun erstmals eine Azo-Cope-Umlagerung vom Typ 4 → 5, die trotz fehlender Arylstabilisierung der Azogruppe ohne Stickstoffabspaltung verläuft und in Abhängigkeit vom Substitutionstyp sowohl das Azo- als auch das Hydrazon-Isomer (teilweise reversibel) ergibt. Dabei wird die bekannte ladungsbeschleunigte Umlagerung^[1] durch Protonieren der N-Atome ausgenutzt. Aus-

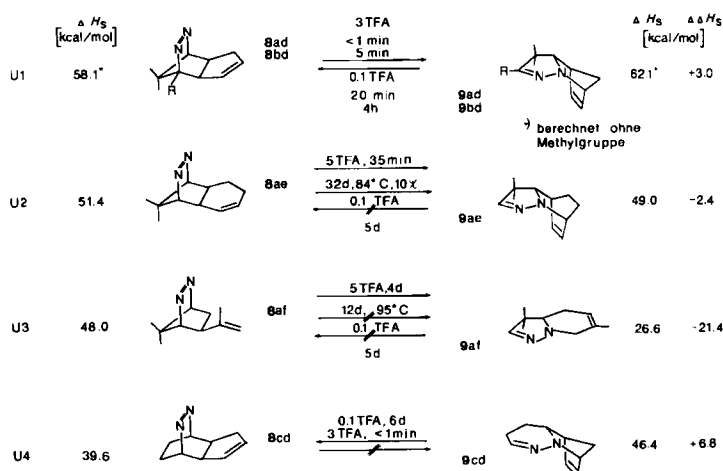


Schema 1. Säurekatalysierte Diaza-Cope-Umlagerungen in CDCl₃, wenn nicht anders angegeben bei Raumtemperatur (bei Säureüberschuß liegen die Hydrazone 9 protoniert vor).

gangspunkt ist die Cycloaddition zwischen dem Isopyrazol 6a und Cyclopentadien 7d, die in Abhängigkeit von der Säurekonzentration zu einem mobilen Gleichgewicht zwischen der Azoverbindung 8ad und dem Hydrazon 9ad (als 9ad-H⁺) führt. Es wurde nachgewiesen, daß die Umwandlung 8ad-H⁺ → 9ad-H⁺ als intramolekulare [3.3]-Umlagerung vom Cope-Typ und nicht über die wesentlich langsamere Retro-Diels-Alder-Reaktion erfolgt^[4]. Entsprechend ließen sich nach Schema 1 eine Reihe weiterer isomerisierungsfähiger Cycloaddukte 8 und 9 gewinnen^[5], von denen an fünf Beispielen^[6] die Strukturabhängigkeit der Umlagerung demonstriert wird (Schema 2).

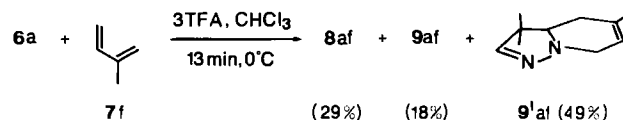
Wie man aus Schema 2 ersieht, bleibt die Reversibilität der Umlagerung 8ad ⇌ 9ad bei Einführung einer Methylgruppe (8bd ⇌ 9bd) voll erhalten, jedoch bei deutlich verringerter Reaktionsgeschwindigkeit. Die Cycloaddukte aus dem Isopyrazol 6a und 1,3-Cyclohexadien 7e bzw. Isopren 7f, 8ae bzw. 8af, isomerisieren nur noch irreversibel zu den Dihydropyrazolen 9ae bzw. 9af. Bei den Cycload-

dukten aus Dihydropyridazin 6c und Cyclopentadien 7d findet nur eine Umlagerung von 9cd in die Azoverbindung 8cd statt!



Schema 2.

Nach Berechnungen mit dem SCRIPT-Kraftfeldprogramm^[7] sind in den Systemen U1 und U4 die Azoverbindungen um 3.0 kcal/mol bzw. 6.8 kcal/mol stabiler, während bei U2 und U3 die Hydrazone um 2.4 kcal/mol bzw. 21.4 kcal/mol energieärmer sind (Schema 2). Tatsächlich lassen sich mit 0.1 Äquivalenten TFA 9ad, 9bd und 9cd glatt in die isomeren Azoverbindungen umlagern, 9cd jedoch trotz der größeren Energiedifferenz wesentlich langsamer. Der strukturelle Einfluß auf die Energiebarriere für die Isomerisierung wird bei U2 und U3 so groß, daß die berechneten Energiedifferenzen nicht mehr überprüfbar sind. Die Umlagerungen mit hohem Säureüberschuß weisen zwar in die richtige Richtung, sind jedoch wegen der wesentlich stärkeren Basizität der Hydrazonform nicht aussagekräftig. Mit 0.1 Äquivalenten TFA nähert sich der Umsatz von 8ae zu 9ae nach 32 d bei 84°C asymptotisch dem Grenzwert von 10%, da 9ae-H⁺ kaum noch als Protonenquelle wirkt. Eine Isomerisierung von 8af zu 9af mit 0.1 Äquivalenten TFA ist auch nach 12 d bei 95°C nicht festzustellen. Daß die mit TFA im Überschuß erzwungene, regioselektive Umlagerung intramolekular abläuft, beweist die Reaktion von 6a mit Isopren 7f. In drei konkurrieren-



den Reaktionen (GC-Kontrolle) entstehen 8af, 9af und das Isomer 9af nebeneinander. Das nach U3 ausschließlich gebildete 9af kann also nicht durch Cycloreversion entstanden sein, da 9af fehlt. Für alle Isomerisierungen ist daher eine ein- oder zweistufige, intramolekulare [3.3]-Umlagerung^[4] anzunehmen.

Eingegangen am 2. März 1987 [Z. 2119]

[1] Übersicht: R. P. Lutz, *Chem. Rev.* 84 (1984) 205; H. Heimgartner, H.-J. Hansen, H. Schmid in H. Böhme, H. Viehe (Hrsg.): *Iminium Salts in Organic Chemistry, Part II*, Wiley, New York 1979, S. 655.

- [2] R. V. Stevens, E. E. McEntire, W. E. Barnett, E. Wenkert, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 662.
 [3] T. Mitsuhashi, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 2400.
 [4] K. Beck, S. Hünig, *Angew. Chem.* 99 (1987) 694; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) Nr. 7.
 [5] Vgl. K. Beck, *Dissertation* und P. Reinold, *Diplomarbeit*, Universität Würzburg 1986.
 [6] Alle neuen Verbindungen sind durch Elementaranalyse, UV-Spektrum (Hexan), ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren (400 bzw. 90 MHz, CDCl_3) sowie IR- und Massenspektren charakterisiert. Typische Signale: UV: **8**: $\lambda_{\text{max}} \approx 380 \text{ nm}$, $\lg \epsilon \approx 2.1$; **9**: $\lambda_{\text{max}} \approx 245 \text{ nm}$, $\lg \epsilon \approx 3.7$. ^1H -NMR: **8**: $\delta = 4.8\text{--}5.2$ (Brückenkopfprotonen); **9**: $\delta = 6.6\text{--}6.8$ (Azomethinprotonen).
 [7] SCRIPT: N. C. Cohen, *Tetrahedron* 37 (1981) 1711. Zum Einsatzbereich von Kraftfeldrechnungen sowie dem Einfluß von Methylgruppen vgl. E. Osawa, H. Musso, *Angew. Chem.* 95 (1983) 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 1.

Koordination eines makropolycyclischen Kronenetherbisamid-Rezeptors in der zweiten Koordinationssphäre von Tetraamminplatin(II)**

Von David R. Alston, Alexandra M. Z. Slawin, J. Fraser Stoddart*, David J. Williams und Ryszard Zarzycki

Auf der Suche nach einem molekularen Rezeptor für das Antitumormittel *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] („Cisplatin“), der besser als [18]Krone-6 (18C6)^[1] auf diesen Komplex zugeschnitten ist, haben wir makrobicyclische Polyether chemisch modifiziert, die mit kationischen *cis*-Diamminrhodium-Komplexen Addukte bilden^[2]. Vorläufige Versuche hatten gezeigt, daß Verbindung **1** in vielen organischen Solventien mit Cisplatin keine Addukte bildet. Aufgrund unserer Beobachtung^[1] von Interaddukt-Wasserstoffbrücken zwischen (a) Ammin- und Chlorid-Liganden sowie (b) Ammin-Liganden und solvatisierenden Dimethylacetamid(dma)-Molekülen in [*cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂]·dma]₂-18C6 konstruierten wir **9**, ein Rezeptormolekül, das zwischen den beiden trisubstituierten Benzolringen eine vierte Kette mit zwei Amidbindungen als potentielle Wasserstoffbrücken-Donoren zu Chlorid-Liganden enthält. Wir beschrei-

ben hier die von 4-Brom-2,6-dimethylphenol ausgehende, achtstufige Synthese ($\rightarrow 2 \rightarrow 3 \rightarrow 4 \rightarrow 5 \rightarrow 6 \rightarrow 7 \rightarrow 8 \rightarrow 9$)^[3] des makrocyclischen Bisamids **9** sowie die Röntgen-Strukturanalysen^[4] des freien Rezeptormoleküls und seines 2:1-Addukts mit [Pt(NH₃)₄][PF₆]₂.

Die Struktur von **9** (Abb. 1 oben) hat, von A aus gesehen^[5], einen flachen, länglichen Hohlraum (Abb. 1 unten), der „unten“ von der Bisamidbrücke, „oben“ von den drei benachbarten Polyetherketten und auf den Seiten von den beiden leicht geneigten (33° zwischen den mittleren Ebenen), tetrasubstituierten Benzolringen begrenzt wird (Abstand der beiden Zentren: 4.9 Å). Besonders wichtig ist, daß die beiden Amid-N-H-Bindungen in Richtung der Öffnung A des Rezeptor-Hohlraums weisen.

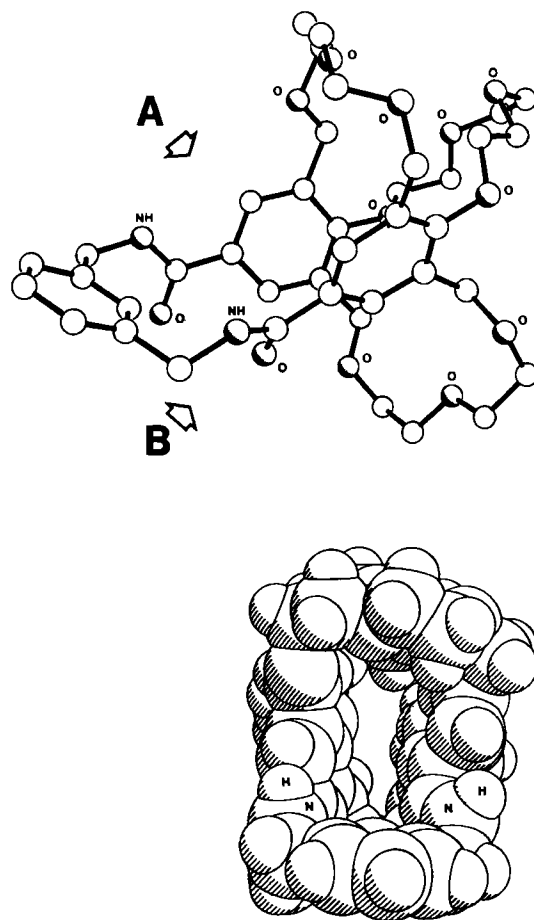
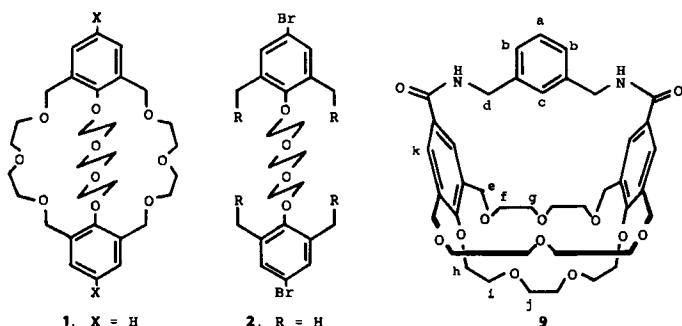


Abb. 1. Oben: Struktur von **9** im Kristall. A und B markieren Öffnungen. Unten: Kalottenmodell von **9**, von der Öffnung A aus gesehen.



- 1, X = H
 2, R = H
 3, R = Br
 4, X = Br
 5, X = CN
 6, X = CONH₂
 7, X = CO₂H
 8, X = COCl

[*] Dr. J. F. Stoddart, Dr. D. R. Alston, R. Zarzycki
 Department of Chemistry, The University
 Sheffield S3 7HF (Großbritannien)

Dr. D. J. Williams, A. M. Z. Slawin
 Chemical Crystallography Laboratory
 Department of Chemistry, Imperial College
 London SW7 2AY (Großbritannien)

[**] Diese Arbeit wurde vom Johnson Matthey Technology Centre und dem Science and Engineering Research Council in the United Kingdom gefördert. J. F. S. dankt dem Leverhulme Trust für ein Research Fellowship.

Trotz dieser günstigen Orientierung kann Cisplatin in Halogenkohlenwasserstoffen, die **9** enthalten, nicht gelöst werden^[6]. Anders dagegen [Pt(NH₃)₄][PF₆]₂, das sich in CH₂Cl₂/Me₂CO/MeOH (1:1:1, v/v) in Gegenwart von einem Äquivalent **9** löst. Beim Überschichten dieser Lösung mit *n*-Pentan bildet sich jedoch ein kristallines 2:1-Addukt aus Rezeptor und Komplex (Fp = 216–218°C, Acetonsolvat^[4], Struktur siehe Abb. 2). Ursache für die Bildung eines 2:1-Addukts ist, daß [Pt(NH₃)₄]²⁺ eine Wasserstoffbrücken-Acceptoroberfläche sucht^[7]. Diese wird durch die beiden Amid-Carbonylsauerstoffatome (O41 und O52) und zwei Ether-Sauerstoffatome (O2 und O5) zur Verfügung gestellt; letztere dominieren die Oberfläche