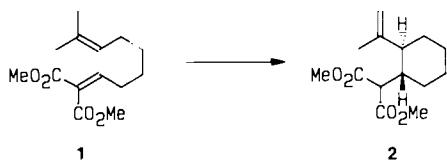


Induziert- und nicht-induziert-diastereoselektive intramolekulare En-Reaktion von 1,6-Dienen: Die ungewöhnliche Bildung von *trans*-1,2-disubstituierten Cyclopentanen**

Von Lutz F. Tietze*, Uwe Beifuß, Michael Ruther,
Andreas Rühlmann, Jochen Antel und George M. Sheldrick
Professor Heinz-Georg Wagner
zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Alder-En-Reaktion^[1], die lange Zeit im Schatten der [4+2]-Cycloadditionen stand, hat in neuerer Zeit zunehmend an Bedeutung gewonnen^[2]. Durch die Verwendung modifizierter Ene^[3] und Enophile^[4] sowie Aktivierung durch Lewissäuren^[2b] konnten Ausbeuten und Selektivität erheblich gesteigert werden; so ergibt die thermisch und durch Lewissäuren induzierte En-Reaktion von 1,7-Dienen mit zwei Elektronenacceptor-Substituenten am Enophil, z. B. 1, ausschließlich *trans*-1,2-disubstituierte Cyclohexane 2 (*trans*:*cis* > 99:1)^[4]. Neuere STO-3G- und 3-21G-Rechnungen von Houk et al.^[5] für die Reaktion von Propen und Ethen haben gezeigt, daß als Übergangsstruktur eine „Briefumschlag-ähnliche“ Konformation wie in Cyclopentan angenommen werden kann. Daraus ergibt sich, daß bei intramolekularen En-Reaktionen von 1,7-Dienen mit einer Tetramethylen-Kette bevorzugt *trans*-disubstituierte Cyclohexane gebildet werden; die Cyclisierung von 1,6-Dienen mit einer Trimethylen-Kette sollte dagegen über eine *endo*-*E*(En)-*syn*-Orientierung nahezu ausschließlich zu *cis*-1,2-disubstituierten Cyclopentanen führen^[5], wie auch in zahlreichen Fällen experimentell gefunden wurde^[6]. Wir zeigen hier, daß 1,6-Diene vom Typ 5 mit hoher Selektivität zu *trans*-1,2-disubstituierten Cyclopentanen reagieren. Dieses Strukturelement ist in vielen Naturstoffen wie den Prostaglandinen und Brefeldin enthalten. Wir führen die unerwartete Selektivität auf die beiden Substituenten am Enophil-Terminus zurück („sp²-Geminal-Effekt“).



Kondensation der Aldehyde 4A–C^[7] mit den 1,3-Dioxo-Verbindungen 3a–e in Gegenwart von Piperidiniumacetat führt in nicht optimierter Reaktion mit 60–70% Ausbeute^[8] zu den 1,6-Dienen 5Aa–e, 5Ba, 5Ca und 5Cd. Daneben erhält man unterschiedliche Anteile der Aldolprodukte und der sich davon ableitenden Michaeladdukte, die chromatographisch abgetrennt werden können. Die ZnBr₂-katalysierten Reaktionen von 5Aa und 5Ab bei Raumtemperatur (1.1 Moläquiv., CH₂Cl₂, 90 min) führen nahezu ausschließlich^[9a, 10] zu den *trans*-1,2-disubstituierten Cyclopentanen 6a und 6b (Tabelle 1). Erwartungsgemäß ergibt

die Lewissäure-katalysierte Reaktion von 5Ad überwiegend^[9a] die Diels-Alder-Addukte 14 und 15. Daneben konnten allerdings auch die beiden En-Produkte 6d und 7d^[9a] nachgewiesen werden. Das Ergebnis zeigt erneut, daß häufig die En-Reaktion eine größere Selektivität als die entsprechende Hetero-Diels-Alder-Reaktion aufweist^[4e] (Tabelle 1). Das Amid 5Ae läßt sich unter den angegebenen Bedingungen nicht umsetzen. Bei höheren Temperaturen tritt Zersetzung auf.

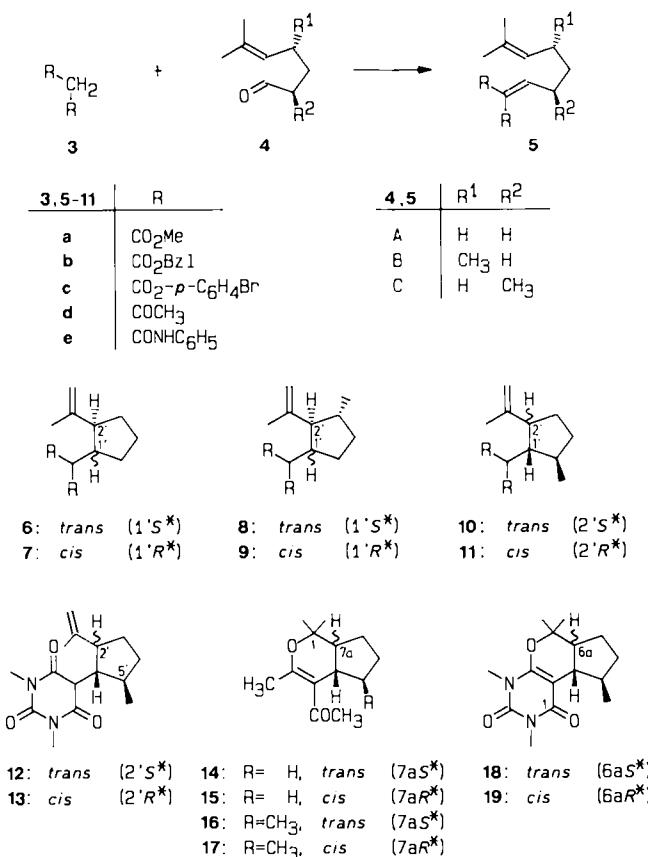


Tabelle 1. ZnBr₂-katalysierte Cyclisierung der 1,6-Diene 5.

Edukt	Ausb. [%]	Produkte	Prod.-Verhältn.	ni-de [4a] [%]	i-de (trans) [4a] [%]	i-de (cis) [%]
5Aa	96	6a/7a	96.5:3.5	93.0	—	—
5Ab	89	6b/7b	97.5:2.5	95.0	—	—
5Ad	81	14/15 96:4	86.1:13.9 >95:5	72.2 >90	—	—
5Ba	92	8a/9a	96.7:3.3	93.4	>99	>95
5Ca	91	10a/11a	98.2:1.8	96.4	>99	>95
5Cd	84	16/17	86.5:13.5	73.0	>99	>95

Von besonderem Interesse ist die asymmetrische Induktion bei der En-Reaktion der chiralen 1,6-Diene 5Ba^[11a] und 5Ca^[11b]; man sollte hierbei vier Diastereomere erwarten. Die ZnBr₂-katalysierte Cyclisierung sowohl von 5Ba als auch von 5Ca führt jedoch mit über 90% Ausbeute jeweils nur zu einem *trans*- und einem *cis*-Cyclopentan-Derivat: 5Ba ergibt 8a und 9a (96.7:3.3; ni-de = 93.4)^[9a], 5Ca ergibt 10a und 11a (98.2:1.8; ni-de = 96.4)^[9a] (Tabelle 1). Bei beiden Reaktionen ist die nicht-induzierte Diastereoselektivität etwa so groß wie bei der Umsetzung der Stammverbindung 5Aa, während die induzierte Diastereoselektivität i-de > 99% beträgt.

[*] Prof. Dr. L. F. Tietze, Dr. U. Beifuß, Dipl.-Chem. M. Ruther,
Dipl.-Chem. A. Rühlmann

Institut für Organische Chemie der Universität
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen

Prof. Dr. G. M. Sheldrick, Dipl.-Chem. J. Antel
Institut für Anorganische Chemie der Universität
Tammannstraße 4, D-3400 Göttingen

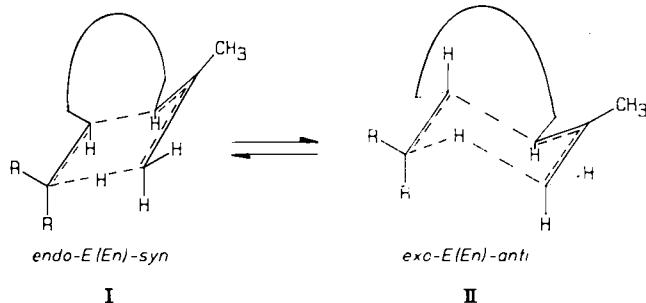
[**] Intramolekulare En-Reaktionen, 6. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Herrn Dr. R. Kummer, BASF, danken wir für die großzügige Bereitstellung mehrerer Oxocarbonsäureester. – 5. Mitteilung: [4e].

Ungewöhnlich verläuft die Transformation des Diketons **5Cd**. Die $ZnBr_2$ -katalysierte Reaktion führt mit 84% Ausbeute ausschließlich zu den beiden Diels-Alder-Addukten **16** und **17** mit dem *trans*-anellierten Dihydropyran **16** als Hauptprodukt (86.5 : 13.5, Tabelle 1), während bei thermischer Reaktion (*o*-Dichlorbenzol, 180°C) das *cis*-anellierte **17** überwiegt (**16** : **17** = 23.7 : 76.3). Zusätzlich entsteht hierbei das *trans*-En-Produkt **10d** (**10d** : **16** + **17** = 1 : 10); das *cis*-En-Produkt **11d** konnte nicht nachgewiesen werden.

Als Tandem-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder^[12] und -En-Reaktion verläuft die Umsetzung von **4C** mit Dimethylbarbitursäure (Ethyldiammoniumdiacetat, CCl_4 /Toluol = 2 : 1) unter Bildung eines 4 : 1-Gemisches der Diels-Alder-Addukte **18/19** (78.3 : 21.7; *ni-de* = 56.6; *i-de* > 98%)^[9c, 9d] und der En-Produkte **12/13** (93.7 : 6.3, *ni-de* = 87.4; *i-de* > 98%)^[9b]. Auch hier ist die En-Reaktion selektiver als die Diels-Alder-Reaktion. Das Gemisch von **12** und **13** kann durch Umsetzung mit $BF_3 \cdot OEt_2$ unter Erhaltung des Diastereomeren-Verhältnisses in **18** und **19** übergeführt werden^[13].

Die Konfigurationsbestimmung der En-Produkte durch NMR-Spektroskopie ist problematisch^[14], da Cyclopentane nicht in einer definierten Vorzugskonformation vorliegen. Zur Absicherung der angegebenen Strukturen wurde deshalb durch Cyclisierung des 1,6-Diens **5Ac** das *trans*-substituierte Cyclopantan-Derivat **6c** hergestellt, von dem eine Kristallstrukturanalyse angefertigt wurde. Kristallstrukturanalysen konnten ebenfalls vom *trans*-En-Produkt **12** und vom *cis*-Diels-Alder-Addukt **19** erhalten werden^[15].

Durch Korrelation der 1H - und ^{13}C -NMR-Daten^[16] dieser Verbindungen mit den Daten der anderen Verbindungen ließen sich alle En-Produkte bis auf **9a** einwandfrei zuordnen.



Die hohe nicht-induzierte Diastereoselektivität der intramolekularen En-Reaktion von 1,6-Dienen mit zwei Elektronenacceptor-Substituenten am Enophil-Terminus führen wir darauf zurück, daß die für die Grundreaktion (Cyclisierung von **5A** ohne Substituenten)^[5] berechnete Briefumschlag-Übergangsstruktur **I** aufgrund einer *syn*-periplanaren Anordnung der Reste R mit den benachbarten Substituenten destabilisiert wird. Hierdurch ergibt sich eine Bevorzugung eines sesselähnlichen Übergangszustandes **II** mit *exo-E(En)-anti*-Orientierung und 1,2-diäquatorialer Anordnung der Kette. Eine Reaktion des Z-Ens ist aufgrund von Versuchen mit markierten Verbindungen wenig wahrscheinlich^[6d]; außerdem ist eine *endo-Z(En)-anti*-Übergangsstruktur wegen der Geometrie des Z-Ens destabilisiert. Die hohe induzierte Diastereoselektivität (*i-de* > 99%) bei der Bildung von **8a** aus **5Ba** ergibt sich aufgrund der starken sterischen Wechselwirkung zwischen den Methylgruppen an C-6 und C-8 bei einem Angriff des Enophils *syn* zur Methylgruppe an C-6. (Der (*ul-ul*-1,2)-Prozeß/die *Si(En)-exo-E(En)-anti*-Übergangsstruktur für **5Ba** ist ungünstig^[17].) Vergleichbares gilt für die Bildung

von **10a** aus **5Ca**; hier wird der Angriff des Ens *syn* zur Methylgruppe an C-4 durch Wechselwirkung der Methylgruppe an C-4 mit einer Estergruppe destabilisiert. (Der (*ul-ul*-1,2)-Prozeß/die *Si(En)-exo-E(En)-anti*-Übergangsstruktur für **5Ca** ist hier ebenfalls ungünstig.)

Eingegangen am 12. April 1988 [Z 2701]

- [1] K. Alder, F. Pascher, A. Schmitz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **76** (1943) 27.
- [2] a) D. F. Taber: *Intramolecular Diels-Alder and Alder Ene Reactions*, Springer, Berlin 1984; b) B. B. Snider, *Acc. Chem. Res.* **13** (1980) 426; c) W. Oppolzer, V. Sniecius, *Angew. Chem.* **90** (1978) 506; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **17** (1978) 476; d) E. C. Keung, H. Alper, *J. Chem. Educ.* **49** (1972) 97; e) H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **81** (1969) 597; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **8** (1969) 556; f) W. R. Roth, *Chimia* **20** (1966) 229.
- [3] a) J. H. Edwards, F. J. McQuillin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 838; b) H. Lehmkühl, D. J. Reineke, *Organomet. Chem.* **25** (1970) C47; c) H. Felkin, J. D. Umpolby, E. Hagaman, E. Wenkert, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2285; d) W. Oppolzer, P. Schneider, *ibid.* **25** (1984) 3305.
- [4] a) L. F. Tietze, U. Beifuß, *Angew. Chem.* **97** (1985) 1067; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **24** (1985) 1042; b) *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 1767; c) *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 321; d) *Synthesis* **1988**, 359; e) L. F. Tietze, U. Beifuß, J. Antel, G. M. Sheldrick, *Angew. Chem.* **100** (1988) 739; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **27** (1988) 703.
- [5] R. J. Loncharich, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 6947.
- [6] Beispiele für *cis*-Stereoselektivität: a) W. D. Huntsman, P. C. Lang, N. L. Madison, D. A. Uhrick, *J. Org. Chem.* **27** (1962) 1983; b) W. Oppolzer, E. J. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 1141. Ausnahmen von der *cis*-Selektivität: c) B. B. Snider, D. M. Roush, T. A. Killinger, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 6023; d) W. Oppolzer, S. Mirza, *Helv. Chim. Acta* **67** (1984) 730.
- [7] **4A** wurde durch Wittig-Reaktionen von 5-Oxopentansäure-isopropylester, Reduktion mit $LiAlH_4$ sowie Oxidation mit $DMSO$ und Oxalylchlorid mit 51% Ausbeute erhalten. **4B** wurde analog aus 4-Formylpentansäuremethylester mit 65% Ausbeute hergestellt. **4C** wurde aus Citronellen durch Monoepoxidierung sowie Ozonolyse und nachfolgende Aufarbeitung mit NaI , Zn , $HOAc/NaOAc$ mit 37% Ausbeute synthetisiert.
- [8] **5Ac** und **5Ae** wurden als Praktikumspräparate mit 29 bzw. 25% Ausbeute erhalten.
- [9] Die Bestimmung der Isomerenverhältnisse erfolgte durch a) Gaschromatographie (Glaskapillarsäule Chrompak CP Sil 5), Standardabweichung 0.1; b) Auswertung der ^{13}C -NMR-Spektren, c) analytische HPLC (Nucleosil 7C18), d) Trennung durch präparative HPLC (Nucleosil 5C18).
- [10] Die thermisch induzierte Cyclisierung von **5Aa** in *o*-Dichlorbenzol bei 180°C und einer Reaktionszeit von 5 h ergibt **6a** und **7a** im Verhältnis 80.5 : 19.5, (*ni-de* = 61%) mit 63% Ausbeute; vgl. S. K. Ghosh, T. K. Sarkar, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 525.
- [11] Die Aldehyde wurden in a) racemischer, b) racemischer und nicht-racemischer Form eingesetzt. Bei der Knoevenagel-Kondensation von nicht-racemischem **4Ca** kann Racemisierung eintreten.
- [12] L. F. Tietze in W. Bartmann, B. M. Trost (Hrsg.): *Selectivity - a Goal for Synthetic Efficiency*, Verlag Chemie, Weinheim 1984, S. 299; D. L. Boger, S. M. Weinreb: *Hetero-Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press, New York 1987.
- [13] Zusätzlich wurden die Kondensationsprodukte von **4A** und **4C** mit Malononitril Lewissäure-induziert cyclisiert. Hier erhielt man als Hauptprodukte die entsprechenden 7,7-Dimethylbicyclo[3.2.0]heptan-6,6-dicarbonitrile und zusätzlich 10 bzw. 28% der En-Produkte (*trans : cis* = 89 : 11 bzw. 87 : 13). Umsetzung von Meldrumsaure mit dem Aldehyd **4C** ergab die zu **16** und **17** analogen Hetero-Diels-Alder-Addukte (*trans : cis* = 81 : 19); vgl. hierzu S. Takano, S. Sato, K. Ogasawara, *Heterocycles* **23** (1985) 41; L. F. Tietze, H. Denzer, X. Holdgrün, M. Neumann, *Angew. Chem.* **99** (1987) 1309; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **26** (1987) 1295; S. E. Denmark, J. A. Sternberg, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 8277.
- [14] K. Kondo, Y. Kondo, T. Takemoto, T. Ikenoue, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **35** (1962) 1899.
- [15] Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-53090, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [16] **6c**: $F_p = 88-90^\circ C$ (Ethanol); 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2.4$ (m, 6 H), 1.75 (s br, 3 H, CH_3), 2.3-2.9 (m, 2 H), 3.82 (d, $J = 7$ Hz, 1 H, 2-H), 4.7-4.9 (m, 2 H, $=CH_2$), 6.8-7.7 (m, 8 H, Ph-H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 18.91$ (C-3'), 23.84, 29.71, 31.57 (C-3', C-4', C-5'), 41.99 (C-1'), 51.75 (C-2'), 54.95 (C-2), 112.1 (C-1''), 119.2, 119.3 (p-C-Ph), 122.9, 123.0 (o-C-Ph), 132.5, 133.5 (m-C-Ph), 146.0 (C-2''), 149.2, 149.3 (ipso-C-Ph), 166.3, 166.5 (CO).
- [17] D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* **94** (1982) 696; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 654; V. Prelog, G. Helmchen, *ibid.* **94** (1982) 614 bzw. **21** (1982) 567.