

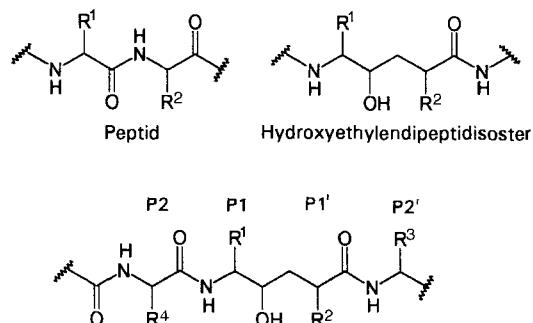
dann würde der Einbau von **4** auf eine nicht sehr hohe Selektivität der CL-Domäne hinweisen. Das wiederum würde bedeuten, daß die In-vivo-Erzeugung von Rapamycin-Analoga, die sich in der Startereinheit unterscheiden, möglich wäre.

Eingegangen am 15. April 1996 [Z 9031]

Stichworte: Biosynthesen · Polyketide · Rapamycin

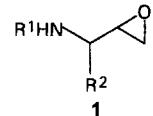
- [1] K. C. Nicolaou, A. D. Piscopio, P. Bertinato, T. K. Chakraborty, N. Minowa, K. Koide, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 318–333, zit. Lit.; A. B. Smith, S. M. Condon, J. A. McCauley, J. L. Leazer, J. W. Leahy, R. E. Maleczka, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5407–5408.
- [2] F. J. Dumont, Q. X. Su, *Life Sci.* **1995**, *58*, 373–395, zit. Lit.
- [3] J. I. Luengo, D. S. Yamashita, D. Dunnington, A. K. Beck, L. W. Rozamus, H.-K. Yen, M. J. Bossard, M. A. Levy, A. Hand, T. Newman-Tarr, A. Badger, L. Fauchette, R. K. Johnson, K. D'Alessio, T. Porter, A. Y. L. Shu, R. Heys, J. Choi, P. Kongsaeree, J. Clardy, D. A. Holt, *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 471–481; H. Nishida, T. Sakakibara, F. Aoki, T. Saito, K. Ichikawa, T. Inagaki, Y. Kojima, Y. Yamauchi, L. H. Huang, M. A. Guadiliana, T. Kaneko, N. Kojima, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 657–666.
- [4] N. L. Paiva, A. L. Demain, M. F. Roberts, *J. Nat. Prods.* **1991**, *54*, 167–177.
- [5] S. Donadio, J. B. McAlpine, P. J. Sheldon, M. Jackson, L. Katz, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 7119–7123; K. E. H. Wiesmann, J. Cortés, M. J. B. Brown, A. L. Cutter, J. Staunton, P. F. Leadlay, *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 583–589; C. M. Kao, G. Luo, L. Katz, D. E. Cane, C. Khosla, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9105–9106; R. McDaniel, S. Ebert-Khosla, D. A. Hopwood, C. Khosla, *Nature* **1995**, *375*, 549–554.
- [6] T. Schwecke, J. F. Aparicio, I. Molnár, A. König, L. E. Khaw, S. F. Haydock, M. Oliynyk, P. Caffrey, J. Cortés, J. B. Lester, G. A. Böhm, J. Staunton, P. F. Leadlay, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 7839–7843; J. F. Aparicio, I. Molnár, T. Schwecke, A. König, S. F. Haydock, L. E. Khaw, J. Staunton, P. F. Leadlay, *Gene* **1996**, *169*, 9–16.
- [7] J. Cortés, S. F. Haydock, G. A. Roberts, D. J. Bevitt, P. F. Leadlay, *Nature* **1990**, *348*, 176–178; S. Donadio, M. J. Staver, J. B. McAlpine, S. J. Swanson, L. Katz, *Science* **1991**, *252*, 675–679.
- [8] N. L. Paiva, M. F. Roberts, A. L. Demain, *J. Ind. Microbiol.* **1993**, *12*, 423–428.
- [9] K. W. Wallace, K. A. Reynolds, K. Koch, H. A. I. McArthur, M. S. Brown, R. G. Wax, B. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11600–11601.
- [10] A. Shafiee, H. Motamed, T. Chen, *Eur. J. Biochem.* **1994**, *225*, 755–764.
- [11] B. S. Moore, K. Poralla, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5267–5274.
- [12] B. S. Moore, H. Cho, R. Casati, E. Kennedy, K. A. Reynolds, U. Mocek, J. M. Beale, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5254–5266.
- [13] R. E. Ireland, T. K. Highsmith, L. D. Genas, J. L. Gleason, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5071–5073; E. J. Corey, H. Huang, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5235–5238.
- [14] J. B. McAlpine, S. J. Swanson, M. Jackson, D. N. Whittier, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 688–690.

von Aspartat-Proteasen^[2] wie Renin^[3] oder der HIV-Protease^[4] synthetisiert. Neben den von Kempf^[5] entwickelten *C*₂-symmetrischen Hemmstoffen sind besonders die Hydroxyethylendipeptid-Isostere (HDI) von Interesse (Schema 1)^[4a].



Schema 1. Peptid und daraus abgeleitetes Hydroxyethylendipeptid-Isoster (oben) sowie verwendete P-Nomenklatur (unten).

Zur Herstellung dieser Verbindungen wurden seit den Pionierarbeiten von Szelke^[6] bereits einige Synthesewege erarbeitet^[7]. Bei einem gebräuchlichen Zugang wird das substituierte 2,3-Epoxypropylamin **1** als Schlüsselbaustein genutzt^[8, 9]. Im allgemeinen wird **1** aus Aminosäuren, z. B. über Aminoaldehyde^[10] als Zwischenstufen, synthetisiert. Die Substituenten in der P1-Position der HDI-Struktur werden in diesem Fall durch die eingesetzte Aminosäure festgelegt^[11]. Diese Limitierung schränkt die Vielfalt der Substituenten ein. Unpolare Reste in der P1-Position sind besonders vorteilhaft, um eine möglichst gute Paßform für das aktive Zentrum der Protease zu erhalten^[3a]. Ein variabler Zugang zu dem Schlüsselbaustein, der nicht durch die α -Substituenten der Aminosäuren begrenzt ist, bleibt daher gefragt. Wir stellen hier einen kurzen Weg zu einem leicht funktionalisierbaren, chiralen β -Aminoalkoholbaustein vor, mit dem in einfacher und variabler Weise unterschiedliche unpolare Reste in die P1-Position von HDIs eingebracht werden können. Dazu verwenden wir ein neues, nicht aus Aminosäuren abgeleitetes, kationisches β -Aminoalkoholäquivalent^[12].



Ausgehend von dem aus (*S*)-Äpfelsäure gut zugänglichen (*S*)-5-Chlormethyloxazolidin-2-on **2**^[13a] ((*R*)-5-Chlormethyloxazolidin-2-on ist aus (*R*)-Äpfelsäure erhältlich) kann durch elektrochemische Oxidation (quasi-geteilte Zelle; Graphit-Anode, Pt-Draht-Kathode; Stromdichte 50 mA cm⁻²; Leitsalz: Natriumbenzolsulfonat (0.1 M); Lösungsmittel: Methanol; $T = -10^\circ\text{C}$; $c(2) = 2.53 \text{ mol L}^{-1}$; Ladungsmenge: 4.5 F mol⁻¹) (4*RS*,5*S*)-5-Chlormethyl-4-methoxyoxazolidin-2-on **3** mit einem *trans/cis*-Verhältnis von 5:1 in 76% Ausbeute erhalten werden^[13b]. **3** kann im 10-g-Maßstab hergestellt und bei 4 °C ohne Zersetzung längere Zeit gelagert werden. Es ist als N,O-Acetal eine stabile Lagerform eines *N*-Acyliminium-Ions, das über die Chlormethylfunktion zusätzlich breit funktionalisierbar ist. Die Amidoalkylierung von **3** durch Methoxyaustausch mit unterschiedlichen Nucleophilen verläuft mit hoher Diastereoselektivität zu den entsprechenden *trans*-disubstituierten Oxazolidinonen **4** (Schema 2, Tabelle 1), den cyclischen Carbamaten der gesuchten β -Aminoalkohole.

Nach einfacher säulenchromatographischer Reinigung erhält man die *trans*-Isomere diastereomerenrein (GC). Die relative Konfiguration wurde durch NOE-Differenzspektroskopie bestimmt. Als Nucleophile wurden Cuprate, Dibenzoylmethan als Beispiel für eine CH-acide Verbindung sowie Allyltrimethylsilan

Ein neues chirales, kationisches β -Aminoalkoholäquivalent: variabler Zugang zu enantiomerenreinen Bausteinen für Hydroxyethylendipeptid-Isostere**

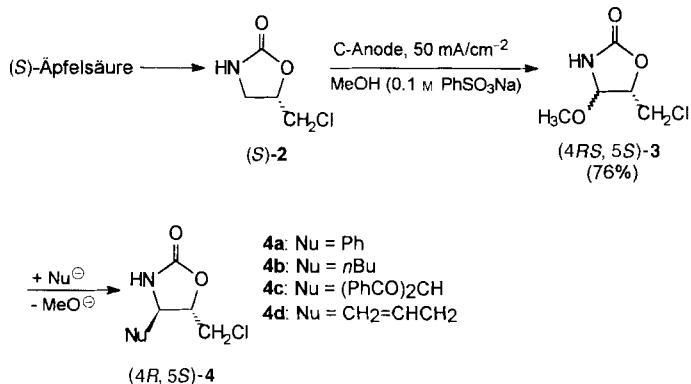
Karsten Danielmeier, Kerstin Schierle und Eberhard Steckhan*

Viele wichtige Peptidmimetica^[1] enthalten eine zentrale β -Aminoalkoholeinheit. Zahlreiche Verbindungen mit diesem Strukturmerkmal wurden in den letzten Jahren als Inhibitoren

[*] Prof. Dr. E. Steckhan, Dr. K. Danielmeier⁽⁺⁾, Dipl.-Chem. K. Schierle
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-53121 Bonn
Telefax: Int. + 0228/73-5683
E-mail: steckhan@uni-bonn.de

[+] Neue Anschrift:
Bayer AG, Zentrale Forschung
D-51368 Leverkusen

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ste 227/19-1), vom Fonds der Chemischen Industrie und von der BASF AG gefördert. K. D. dankt der Fritz-ter-Meer-, der Theodor-Laymann- und der Heinrich-Hörlein-Stiftung sowie dem Land Nordrhein-Westfalen für Stipendien.



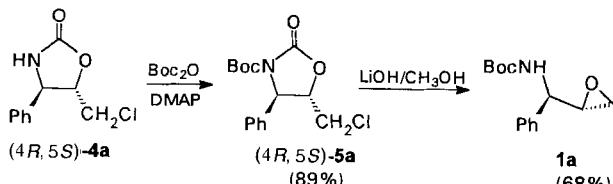
Schema 2.

Tabelle 1. Ergebnisse der nucleophilen Austauschreaktionen an N,O-Acetal 3.

Nuclophile (Nu)	Lewis-Säure	Produkt [e]	Ausb. [%]	[g]	trans:cis
Ph ₃ Cu ₂ Li	BF ₃ ·OEt ₂ [a]	4a [19]	62		>12:1
nBu ₃ Cu ₂ Li	BF ₃ ·OEt ₂ [a]	4b	59		>20:1
nBuCu·Me ₂ S	BF ₃ ·OEt ₂ [b]	4b	52		7:1
Dibenzoylmethan	TFA [c]	4c [f]	47		6:1
Allyltrimethylsilan	TiCl ₄ [d]	4d	79		>15:1

[a] Nach Zietlow [15a] wird zunächst das Cuprat bei -50°C gebildet, bei -78°C mit der Lewis-Säure versetzt und dann das Substrat, in THF gelöst, zugetropft. [b] Nach Wistrand [17] wird zunächst das *n*-Butylcuprat aus 1 Äquiv. CuBr·Me₂S und 1 Äquiv. *n*BuLi gebildet, gefolgt von der Reaktion mit der Lewis-Säure und dem Substrat. [c] Nach Herborn [18] wird zunächst das Nucleophil in Dichlormethan zugesetzt, ein zehnfacher Überschuß an TFA bei 0°C hinzugefügt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. [d] Das in Dichlormethan gelöste Substrat wird bei -10°C mit knapp 2 Äquiv. TiCl₄ in Dichlormethan versetzt und langsam 1.1 Äquiv. Allyltrimethylsilan in Dichlormethan zugetropft. Man läßt auf Raumtemperatur erwärmen und führt noch 10 h. [e] Alle Produkte wurden durch ¹³C-NMR- (DEPT), ¹H-NMR- (NOE) und IR-Spektroskopie sowie MS und MS-Hochauflösung oder C,H,N-Analyse charakterisiert. Für ein typisches Beispiel siehe Lit. [19]. [f] Das Produkt ist instabil. [g] Mit Ausnahme von 4c (*cis/trans*-Gemisch) handelt es sich um die Ausbeuten an reinem, isoliertem *trans*-Produkt.

als Beispiel für eine durch Sakurai-Reaktion^[14] einführbare Verbindung gewählt. Bei den Cupraten bewähren sich die vom Typ R₃Cu₂Li in Gegenwart von Bortrifluorid-Etherat^[15, 16]. Auch das Cuprat nBuCu·(H₃C)₂S/BF₃·OEt₂^[17] führt zum Erfolg, allerdings mit geringerer Diastereoselektivität. Bemerkenswert ist, daß in keinem Fall die Chlormethylgruppe angegriffen wird. Die so erhaltenen chiralen 5-Chlormethyl-oxazolidin-2-one 4 sind die direkten Vorstufen zu den gewünschten chiralen 2,3-Epoxypropylaminen 1. Wie am Beispiel von 4a demonstriert wird, entsteht das Epoxid spontan nach der Ringöffnung. Dazu wird zunächst problemlos mit Boc₂O (1 Äquiv.; Boc = Butoxycarbonyl) und katalytischen Mengen an 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP; 16 Mol-%) in wasserfreiem THF (0.5 h bei 0°C , 10 h bei Raumtemperatur) die N-Boc-geschützte Verbindungen 5a gebildet. Die anschließende Öffnung des Heterocycles bei Raumtemperatur durch 1 h Rühren mit LiOH (5 Äquiv.) in Methanol (10 mL) führt wie erwartet direkt zum geschützten enantiomerenreinen *threo*-(1*R*,2*S*)-1-Phenyl-2,3-epoxypropylamin 1a^[20] in 68 % Ausbeute (Schema 3). Die En-



Schema 3.

antiomerenreinheit wurde NMR-spektroskopisch mit einem chiralen Verschiebungsreagens und Vergleich mit racemischem 1a festgestellt.

Durch die Synthese der in 4-Position substituierten chiralen 5-Chlormethyloxazolidin-2-one 4 sowie des am Beispiel von 1a nachgewiesenen leichten Zugangs zu den Epoxiden 1 wurde so mit gezeigt, daß (4*RS*,5*S*)- und (4*RS*,5*R*)-5-Chlormethyl-4-methoxyoxazolidin-2-on 3 als variable, funktionalisierbare chirale kationische β -Aminoalkoholäquivalente für die Synthese von interessanten Zielverbindungen gut geeignet sind. Die Anwendung auf die Synthese weiterer Produkte von pharmakologischem Interesse, wie Derivate von β -Blockern, und die Verwendung funktionalisierter Nucleophile werden derzeit untersucht.

Eingegangen am 9. April 1996 [Z 9003]

Stichworte: Alkylierungen · Aminoalkohole · Epoxidierungen · Peptid-Isostere

- [1] a) J. Gante, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1780–1802; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1699–1721; b) A. Giannis, T. Kolter, *ibid.* **1993**, *105*, 1303–1326 bzw. **1993**, *32*, 1244–1267.
- [2] C. U. T. Hellen, H.-G. Kräusslich, E. Wimmer, *Biochemistry* **1989**, *28*, 9881–9890.
- [3] a) D. Dhanoa, W. H. Parsons, W. J. Greenlee, A. A. Patchett, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1725–1728; b) D. V. Patel, K. Rielly-Gauvin, D. E. Ryono, C. A. Free, S. A. Smith, E. W. Petrillo Jr., *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2431–2447; c) A. M. Doherty, J. S. Kaltenbronn, J. P. Hudspeth, J. P. Repine, W. H. Roark, I. Sircar, F. J. Tinney, C. J. Connolly, J. C. Hodges, M. D. Taylor, B. L. Batley, M. J. Ryan, A. D. Esenburg, S. T. Rapundalo, R. E. Weishaar, C. Humblet, E. A. Lunney, *ibid.* **1991**, *34*, 1258–1271.
- [4] a) D. Dorsch, P. Raddatz, C.-J. Schmitges, K. von der Helm, F. Rippmann, *Kontakte (Darmstadt)* **1993**(2), 48–56; b) J. R. Huff, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2305–2314; c) M. Lang, J. Roessel, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1993**, *326*, 921–924; d) A. Wlodawer, J. W. Ericson, *Ann. Rev. Biochem.* **1993**, *62*, 543–585.
- [5] a) D. J. Kempf, L. Codacovi, X. C. Wang, W. E. Kohlbrenner, N. E. Wideburg, A. Saldivar, S. Vasavanonda, K. C. Marsh, P. Bryant, H. L. Sham, B. E. Green, D. A. Betebenner, J. Erickson, D. W. Norbeck, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 320–330; b) D. J. Kempf, K. C. Marsh, L. Fino, L. Codacovi, P. Bryant, A. Craig-Kennard, H. L. Sham, C. Zbao, S. Vasavanonda, W. E. Kohlbrenner, *Bioorg. Med. Chem.* **1994**, *2*, 847–858.
- [6] M. Szelke, D. M. Jones, B. Atarsh, A. Hallet, B. J. Leckie, *Pept. Stud. Funct. Proc. Am. Pept. Symp. 8th* **1983**, 579–582.
- [7] a) R. Henning, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1990**, *38*, 460–464; b) K. E. Harding, M. T. Coleman, L. T. Liu, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3795–3798; c) D. J. Plata, M. R. Leanna, H. E. Morton, *ibid.* **1991**, *32*, 3623–3626; d) J. V. N. Vara Prasad, D. H. Rich, *ibid.* **1991**, *32*, 5857–5860; e) *ibid.* **1990**, *31*, 1803–1806; f) H. Sasai, W. S. Kim, T. Suzuki, M. Shibusaki, M. Mitsuda, J. Hasegawa, T. Ohashi, *ibid.* **1994**, *35*, 6123–6126.
- [8] B. E. Evans, K. E. Rittle, C. F. Homanick, J. P. Springer, J. Hirshfield, D. F. Veber, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4615–4625.
- [9] a) J. R. Luly, J. F. Dellaria, J. J. Plattner, J. L. Soderquist, N. Yi, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1487–1492; b) P. L. Beaulieu, D. Wernic, J. S. Duceppe, Y. Guidon, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3317–3320; c) J. S. Ng, C. A. Przybyla, C. Liu, J. C. Yen, F. W. Muellner, C. L. Weyker, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6397–6410; d) J. C. Barrish, E. Gordon, M. Alam, P.-F. Lang, G. S. Bisacchi, P. Chen, P. T. W. Cheng, A. W. Fritz, J. A. Greytok, M. A. Hermsmeier, W. G. Humphreys, K. A. Lis, M. A. Morella, Z. Merchant, T. Mitt, R. A. Morrison, M. T. Obermeier, J. Pluscic, M. Skoog, W. A. Slusarchyk, S. H. Spergel, J. M. Stevenson, C.-Q. Sun, J. E. Sundeep, P. Taunk, J. A. Tino, B. M. Warrack, R. J. Colonna, R. Zahler, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1758–1768; e) B. E. Green, X. Chen, D. W. Norbeck, D. J. Kempf, *Synlett* **1995**, 613–614.
- [10] a) M. T. Reetz, M. W. Drewes, A. Schmitz, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1186–1188; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1141–1143; b) M. T. Reetz, *ibid.* **1991**, *103*, 1559–1573 bzw. **1991**, *30*, 1531–1545.
- [11] Zu einer Ausnahme siehe L. Pégrier, Y. Petit, M. Larchevêque, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 633–634.
- [12] Beispiele für andere Synthesen chiraler Aminoalkohole und Aminoalkoholäquivalente: a) D. Xu, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 951–952; b) T. Franz, M. Hein, U. Veith, V. Jäger, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnerring, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1308–1311; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1298–1301; c) T. Ishizuka, S. Ishibuchi, T. Kunieda, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1841–1852; d) G. Li, H.-T. Chang, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 449–452, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 451–454.
- [13] a) K. Danielmeier, E. Steckhan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1181–1190; b) K. Danielmeier, K. Schierle, E. Steckhan, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9743–9754.

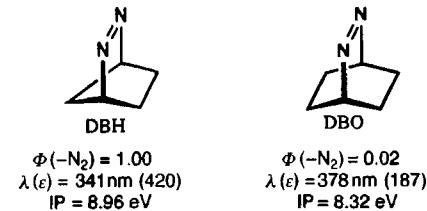
- [14] H. Sakurai. *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 1–22.
 [15] a) P. Brungs, K. Danielmeier, J. Jakobi, C. Nothhelfer, A. Stahl, A. Zietlow, E. Steckhan. *J. Chim. Phys. Phys. Chim. Biol.* **1996**, *93*, 575–590; b) E. Steckhan, P. Brungs, A. Zietlow, A. Stahl, B. Lewall, G. Kardassis, A. Papadopoulos in *Modern Methodology in Organic Synthesis* (Hrsg.: T. Shono). Kodansha/VCH, Tokyo, Weinheim, **1992**, S. 323–337.
 [16] Y. Yamamoto, H. Sato, J. Yamada, *Syndlett* **1991**, 339–341.
 [17] a) M. Skrinjar, L. G. Wistrand, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1775–1778; b) L. G. Wistrand, M. Skrinjar, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 573–582.
 [18] C. Herborn, A. Zietlow, E. Steckhan, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1392–1394; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1399–1401.
 [19] Analytische Daten von (4R,5S)-4a: $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.47$ –7.22 (m, 5 H), 6.75 (s, 1 H), 4.82 (dd, $^2J = 5.3$, 0.3 Hz, 1 H), 4.52 (ddd, $^2J = 5.3$, 4.8, 3.8 Hz, 1 H), 3.78 (dd, $^2J = 10.0$, $^3J = 4.8$ Hz, 1 H), 3.70 (dd, $^2J = 10.0$, $^3J = 3.8$ Hz, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.6$, 139.1, 129.2, 128.9, 126.1, 82.7, 59.1, 39.2; IR (NaCl): $\tilde{\nu} = 3264$, 3150, 2999, 2947, 1750, 1457, 1237, 1075, 1072, 930, 701 cm^{-1} ; MS (70 eV): m/z (%): 211 (10), 176 (100), 133 (18), 105 (55), 104 (68), 91 (28), 77 (37); Hochauflösungs-MS ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$): ber. 211.0401, gef. 211.0399; $[\alpha]_D^{25} = +30$ ($= 1$ in CH_2Cl_2).
- [20] Analytische Daten von (1R,2S)-1a: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.45$ –7.19 (m, 5 H), 4.90 (s, 2 H), 2.72 (dd, $^2J = 4.7$, 4.0 Hz, 1 H), 2.67 (dd, $^2J = 4.7$, 2.7 Hz, 1 H), 1.35 (s, 9 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.4$, 140.2, 128.8, 127.9, 127.2, 79.9, 53.9, 53.1, 44.3, 28.3; IR (NaCl): $\tilde{\nu} = 3333$, 3040, 2983, 1684, 1528, 1253, 1166, 862, 702 cm^{-1} ; MS (70 eV): m/z (%): 206 (42), 150 (98), 106 (92), 57 (100); MS (FAB, Thioglycerin): m/z : 250 ($M^+ + \text{H}$), 194, 150; C,H,N-Analyse ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$): ber. C 62.90, H 7.92, N 5.24; gef. C 63.22, H 7.59, N 5.36.

Tabelle 1. Berechnete geometrische [a] und energetische [a, b] Daten für Bis diazene (Diene) vom Typ A [$\text{X} = \text{N}(\text{CH})$].

	$\text{A}_{2,2}$	$\text{A}_{1,2}$	$\text{A}_{1,1}$
$d [\text{\AA}]$	2.93 (2.89)	2.87 (2.83)	2.83 (2.79)
$\omega [^\circ]$	166.3 (167.6)	171.5 (172.3)	176.4 (176.5)
$\Delta\Delta H_f^\circ$	108 (–13.7)	88 (–22.2)	70 (–29.5)

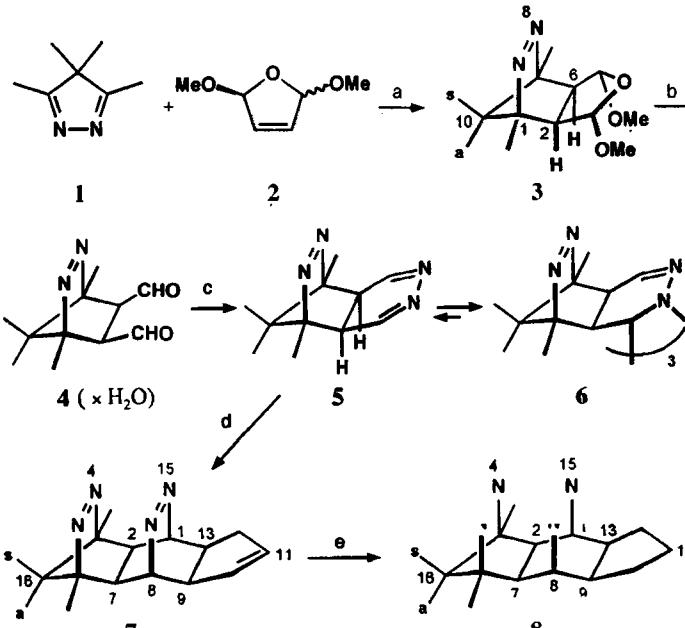
[a] Für $\text{X} = \text{N}$ mit AM1, für $\text{X} = \text{CH}$ mit MM2 berechnet. [b] Reaktionsenthalpien für die [2 + 2]-Cycloadditionen [kcal mol^{-1}].

addition sind unter stereoelektronischen (d , ω) und energetischen ($\Delta\Delta H_f^\circ$) Gesichtspunkten rechnerisch (Tabelle 1)^[12] die Homologen mit $m = n = 1$ ($\text{A}_{1,1}$) erste Wahl, gefolgt von denen mit $m = 1$, $n = 2$ ($\text{A}_{1,2}$) und $m = n = 2$ ($\text{A}_{2,2}$). Dies gilt jedoch nur, wenn die N_2 -Eliminierung – besonders bei Diazabicyclo[2.2.1]hepten(DBH)-Struktureinheiten (vgl. Diazabicyclo[2.2.2]-octen (DBO)^[13]) – nicht sehr viel rascher verläuft als die Cycloaddition^[14]. Für einige $\text{A}_{1,1}$ -, $\text{A}_{1,2}$ - und $\text{A}_{2,2}$ -En/Diazen- und -Benzo/Diazen-Systeme war die [2 + 2]-Cycloaddition in der Tat dominant^[6, 8].



Bisher standen nur $\text{A}_{2,2}$ -Bis diazene (dritte Wahl) für Untersuchungen zur Verfügung^[9]. Hier werden Synthesen von $\text{A}_{1,2}$ -Bis diazenen (zweite Wahl) sowie röntgenstrukturanalytische und photochemische Ergebnisse vorgestellt^[15].

Die Synthese (Schema 1) beginnt mit der Umsetzung von Tetramethyl-4H-pyrazol 1^[4] mit den 2,5-Dimethoxy-2,5-dihydro-



Schema 1. a) 10 kbar, 110 °C, 3 d, 74%; b) 0.22% H_2SO_4 , Rückfluß, 10 min; c) Extraktion mit CH_2Cl_2 , K_2CO_3 , N_2H_4 wasserfrei (10 Åquiv.), 95–98%; d) Cyclopentadien, CH_2Cl_2 , CF_3COOH (1.0 Åquiv. bezogen auf 5), 4 °C, 18 h, 48–52% bezogen auf 3; e) MeOH , Pd/C (10%), 1 atm H_2 , 90%.

Nahgeordnete, synperiplanare Diazen/Diazen-Substrate; $\text{N}=\text{N}/\text{N}=\text{NO}$ - und $\text{ON}=\text{N}/\text{N}=\text{NO}$ -Photometathese-Reaktionen**

Kai Exner, Dirk Hochstrate, Manfred Keller, Frank-Gerrit Klärner und Horst Prinzbach*

Professor Michael Hanack zum 65. Geburtstag gewidmet

Für das Studium transanularer π , π -Wechselwirkungen^[1] in Neutralsystemen (Through-space- und/oder Through-bond-Konjugation, σ -Homoaromatizität, [2 + 2]-Photocycloaddition) sowie in Vierzentren/Dreielektronen(4c/3e)-Radikalkationen und 4c/2e-Dikationen^[2] haben sich homokonjugierte Bichromophore mit dem rigiden Molekülskelett A als besonders ergiebig erwiesen: Bei nahezu synperiplanarer Ausrichtung der Chromophore – Benzo/En, Benzo/Benzo^[3], En/Diazen^[4–6], Benzo/Diazen^[7, 8] – wurden Transanularabstand d und Interorbitalwinkel ω gezielt modifiziert. Bis diazene dieses Typs (A, $\text{X} = \text{N}$) wurden selten untersucht, da solche Substrate nur schwer zugänglich sind^[9–11]. Für die [2 + 2]-Photocyclo-

[*] Prof. Dr. H. Prinzbach, Dipl.-Chem. K. Exner, Dr. M. Keller

Chemisches Laboratorium der Universität
 Institut für Organische Chemie und Biochemie
 Albertstraße 21, D-79104 Freiburg
 Telefax: Int. + 761/203-5987

Prof. Dr. F.-G. Klärner, Dr. D. Hochstrate
 Institut für Organische Chemie der Universität – GH
 Universitätsstraße 5, D-45117 Essen
 Telefax: Int. + 201/183-3082

[**] Photochemische Umwandlungen, 80. Mitteilung. Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, den Fonds der Chemischen Industrie und die BASF AG gefördert. K. E. dankt der Studienstiftung des deutschen Volkes für ein Stipendium und Dr. N. Bahr für anregende Diskussionen. Dank gilt Prof. Dr. G. Seitz für großzügige Hilfe [16]. Dr. D. Hunkler für NMR- und Dr. J. Wörth für MS-Messungen. – 79. Mitteilung: [3a].