

den die selektierten RGD-Mimetika jeweils als L- bzw. D-Enantiomer an Rink-Amid-MBHA-Harz (MBHA = 4-Methylbenzylhydrazylamin) isoliert hergestellt. Alle RGD-Mimetika zeigen eine messbare Aktivität bezüglich des $\alpha_v\beta_3$ -Rezeptors, wobei die L-Enantiomere grundsätzlich höhere Affinität zum $\alpha_v\beta_3$ -Rezeptor als die analogen D-Enantiomere aufweisen. Mit einem IC_{50} -Wert von 150 nm zeigt **5** die höchste Affinität zum $\alpha_v\beta_3$ -Rezeptor aller selektierten aza-RGD-Mimetika. Demnach korreliert die Farbintensität der positiven Harzpartikel deutlich mit der Affinität der harzgebundenen RGD-Mimetika zum Rezeptor.

Zum $\alpha_v\beta_3$ -Rezeptor weisen lediglich die L-Isomere von **5** und **6** schwache Affinität auf, die jedoch in beiden Fällen weniger ausgeprägt ist als die zum $\alpha_v\beta_3$ -Rezeptor. Alle selektierten aza-RGD-Mimetika inhibieren die Bindung des Blutplättchenrezeptors $\alpha_{IIb}\beta_3$ an Fibrinogen mit IC_{50} -Werten > 100 μ M. Somit zeigen alle selektierten aza-RGD-Mimetika eine klare Präferenz für den $\alpha_v\beta_3$ -Rezeptor.

Die gefundene Leitstruktur **5** weist eine relativ hohe Polarität auf. Daher ist für diese Verbindung ein ungünstiges pharmakokinetisches Profil zu erwarten. In der Vergangenheit konnte jedoch schon wiederholt gezeigt werden, dass ein hydrophober Rest in β -Position zur Carboxygruppe vom $\alpha_v\beta_3$ -Rezeptor toleriert wird.^[4d] Somit schien es naheliegend, die terminale Carbamoylgruppe durch einen Phenylrest zu ersetzen. Tatsächlich gelang es so, unter Erhaltung der Selektivität und erheblicher Steigerung der Aktivität am $\alpha_v\beta_3$ -Rezeptor von **5** das unpolarere RGD-Mimetikum **10** abzuleiten.

Die Tragfähigkeit unseres Konzepts, mit Hilfe kombinatorischer Festphasensynthese, biologischer On-Bead-Evaluierung und massenspektrometrischer Analyse der selektierten Verbindungen neue niedermolekulare Integrinliganden zu finden, konnte mit diesen Ergebnissen belegt werden.

Eingegangen am 30. Juni 2000,
veränderte Fassung am 9. Oktober 2000 [Z15368]

- [1] a) F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436–2488; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2289–2337, zit. Lit.; b) P. Wentworth, K. D. Janda, *Curr. Opin. Biotechnol.* **1998**, *9*, 109–115, zit. Lit.; c) R. S. Houghten, C. Pinilla, J. R. Appel, S. E. Blondelle, C. T. Dooley, J. Eichler, A. Nefzi, J. M. Ostresh, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3743–3778, zit. Lit.
- [2] A. Furka, F. Sebestyen, M. Asgedom, G. Dibo, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1991**, *37*, 487–493.
- [3] K. S. Lam, S. E. Salmon, E. M. Hersh, V. J. Hruby, W. M. Kazmierski, R. J. Knapp, *Nature* **1991**, *354*, 82–84.
- [4] a) R. Haubner, D. Finsinger, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1440–1456; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1374–1389, zit. Lit.; b) J. Samanen, Z. Jonak, D. Rieman, T.-L. Yue, *Curr. Pharm. Des.* **1997**, *3*, 545–584, zit. Lit.; c) M. S. Goligorsky, H. Kessler, V. I. Romanov, *Nephrol. Dial. Transplant.* **1998**, *13*, 254–263, zit. Lit.; d) R. M. Scarborough, *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 971–981, zit. Lit.
- [5] a) E. Ruoslahti, M. D. Pierschbacher, *Cell* **1986**, *44*, 517–518; b) E. Ruoslahti, M. D. Pierschbacher, *Science* **1987**, *238*, 491–497; c) T. A. Springer, *Nature* **1990**, *346*, 425–434; d) M. Pfaff in *Integrin–Ligand Interaction* (Hrsg.: J. A. Eble), Springer, Heidelberg, **1997**, S. 101–121.
- [6] a) J. Wermuth, Dissertation, Technische Universität München, **1996**; b) J. S. Schmitt, Dissertation, Technische Universität München, **1998**.
- [7] G. B. Fields, R. L. Noble, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1990**, *35*, 161–214, zit. Lit.
- [8] a) C. P. Holmes, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2370–2380; b) C. P. Holmes, D. G. Jones, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2318–2319.

- [9] Zur Synthese der Bausteine **A**^{3–6} siehe Hintergrundinformationen. Obwohl die Regioisomere von **A**⁵ durch präparative HPLC getrennt werden konnten, wurden sie zur Bibliothekssynthese als Isomerengemisch eingesetzt.
- [10] C. Gibson, S. L. Goodman, D. Hahn, G. Hölzemann, H. Kessler, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7388–7394.
- [11] Zur Bibliothekssynthese wurden sechs verschiedene Bausteine **A** verwendet, wobei Baustein **A**¹ sowie **A**² als Racemat und Baustein **A**⁵ als Racemat und Regiosomerenmix eingesetzt wurden. Werden die isomeren Bausteine **A** berücksichtigt, resultieren insgesamt elf verschiedene Bausteine **A**.
- [12] Die Guanylierung erfolgte modifiziert nach: Y. Wu, G. R. Matsueda, M. Bernatowicz, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2055–3060; die Pyrimidyllierung erfolgte nach: C. Gibson, H. Kessler, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1825–1828.
- [13] Das Substrat BCIP wird üblicherweise zusammen mit dem Oxidationsmittel *p*-Nitroblautetrazoliumchlorid (NBT) eingesetzt. NBT erwies sich jedoch als nicht kompatibel mit unseren Bibliotheken, da dieses Oxidationsmittel mit einigen harzgebundenen Verbindungen reagierte und so zu falsch-positiven Treffern führte.
- [14] I. Ojima, S. Chakravarty, Q. Dong, *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 337–360, zit. Lit.

Synthese von 1,4-Diazidobuta-1,3-dienen durch elektrocyclische Ringöffnung: Vorstufen für Bi-2H-azirin-2-yle und deren Valenzisomerisierung zu Diazabenzolen**

Klaus Banert* und Frank Köhler

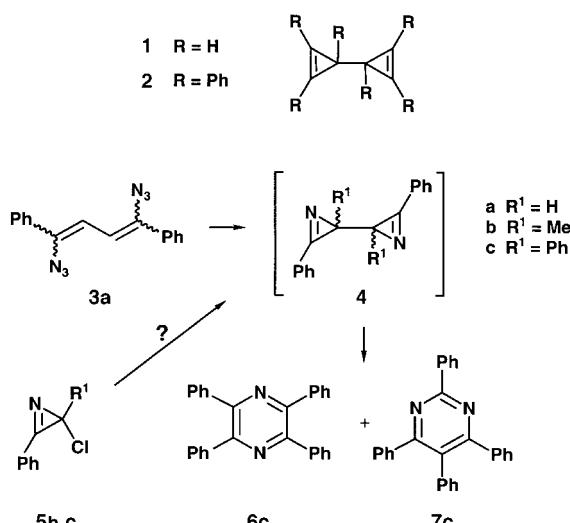
Professor Horst Kunz zum 60. Geburtstag gewidmet

Bicyclopent-2-enyl **1** wurde erst 1989 als letztes der Benzol-Valenzisomere isoliert (Schema 1).^[1] Die Verbindung, die nach Berechnungen^[2] die energiereichste (CH_6)₆-Spezies sein soll, polymerisiert oberhalb von –10 °C,^[1] während andere Bicyclopent-2-enzyme, z. B. **2**,^[3] beim Erhitzen zu Benzolderivaten isomerisieren. Für diese Aromatisierungen wurden zahlreiche Reaktionsmechanismen vorgeschlagen.^[4] Bisher hatten alle Versuche, die heterocyclischen Analoga **4** herzustellen, keinen Erfolg: Weder durch zweifache Neber-Reaktion noch durch eine Kupplungsreaktion von **5b** konnten die Bi-2H-azirin-2-yle **4** generiert werden.^[5a] Später berichteten Storr et al.^[6] über die Umsetzung von **5c** mit Lithium, die zu **6c** (10 %) und **7c** (10 %), nicht aber zu Tetraphenylpyridazin **10c** führen soll. Die postulierte Zwischenstufe **4c** konnte dabei nicht beobachtet werden. Versuche, **4a** aus dem Diazid **3a** zu erzeugen, scheiterten schon an dessen Synthese.^[5] Unseres Wissens sind 1,4-Diazidobuta-1,3-diene bisher gänzlich unbekannt.

[*] Prof. Dr. K. Banert, Dipl.-Chem. F. Köhler
Lehrstuhl für Organische Chemie
Technische Universität Chemnitz
Straße der Nationen 62, 09111 Chemnitz (Deutschland)
Fax: (+49) 371-531-1839
E-mail: klaus.banert@chemie.tu-chemnitz.de

[**] Reaktionen ungesättigter Azide, 13. Mitteilung. Diese Arbeit wurde durch den Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Dr. M. Hagedorn, Dr. J. Lehmann und Jana Buschmann für die Durchführung einiger Versuche. – 12. Mitteilung: Lit. [21b].

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder vom Autor anzufordern.



Schema 1. Bisher vergebliche Versuche zum Nachweis von Bi-2H-azirin-2-ylen.

Dennoch hielten wir die Azid-Route für den aussichtsreichsten Weg, hochgespannte Heterocyclen vom Typ **4** und deren Valenzisomerisierungen zu untersuchen. Wir berichten hier über die Herstellung der Diazide **3c–f** und die Umwandlungen in die Biazirinyle **4c,d,f** sowie deren Aromatisierungen.

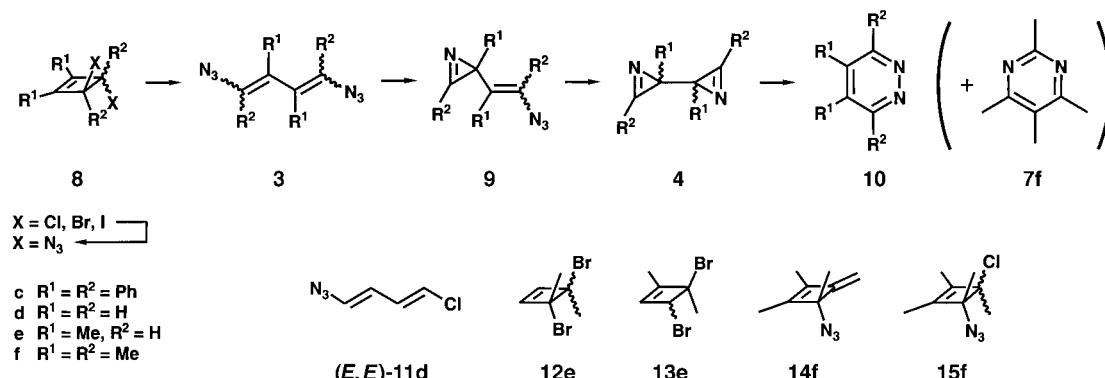
Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen,^[5, 7] aber auch eigene Bemühungen zeigten schnell, dass klassische Vinylazid-Synthesen^[8] als Zugang zu den Diaziden **3** ungeeignet sind, die wir deshalb über die konrotative Ringöffnung der Cyclobutene **8** ($X = N_3$) erzeugten (Schema 2). Das Dibromid **trans-8d**^[9] ($X = Br$) und das analoge Diiodid^[9] ergaben mit einer konzentrierten (ca. 2 mol L⁻¹) Lösung von Tributylhexadecylphosphoniumazid (QN_3)^[10] in Chloroform (20 °C, 20 h bzw. 80 min) neben wenig *cis*-**8d** ($X = N_3$, 7% bzw. 6%) nur das Diazid (*E,E*)-**3d** (89% bzw. 62%).^[11, 12] Während isoliertes *cis*-**8d** ($X = N_3$) nachträglich nicht in **3d** umgewandelt werden konnte, verlief die Ringöffnung von *trans*-**8d** ($X = N_3$) so rasch, dass diese Zwischenstufe bei einer NMR-spektroskopischen Untersuchung der Reaktion nicht beobachtbar war. Dagegen ließen sich die Monosubstitutionsprodukte 3-Azido-4-bromcyclobut-1-en und die analoge Iod-Verbindung als Intermediate nachweisen. Offensichtlich beschleunigen die Azidgruppen die elektrocyclische Ringöffnung so stark, wie dies auch für andere Donorsubstituenten, z.B. Alkoxygruppen,

gefunden wurde.^[13] Mithilfe alternativer Reagentien, z.B. NaN_3 /DMSO, oder ausgehend von weniger reaktiven Dihalogen-Verbindungen konnte **3d** nicht hergestellt werden: Das Dichlorid *cis*-**8d** ergab mit QN_3 bei 50 °C ein Gemisch anderer Produkte, aus *trans*-**8d**^[9] ($X = Cl$) und QN_3 entstand bei 20 °C neben wenig **10d** (10%) das Dien (*E,E*)-**11d** (62%). Dagegen lieferte eine Mischung^[14] aus dem Dibromid **8e** und den Allylisomeren **12e** und **13e** sowohl mit NaN_3 oder LiN_3 in DMSO als auch mit QN_3 /CHCl₃ neben *cis*-**8e** ($X = N_3$, Ausbeute ca. 16%) das offenkettige Produkt (*E,E*)-**3e** (34–37%).

Nach der Photolyse von (*E,E*)-**3d** oder (*E,E*)-**3e** (CD₂Cl₂, –85 °C, Quecksilber-Hochdruckstrahler) erhielten wir zunächst nur (*E*)-**9d** (bis zu 59%) bzw. (*E*)-**9e** (bis zu 37%). Nur nach der Bestrahlung von (*E,E*)-**3d** (CDCl₃, –50 °C) in Gegenwart des Sensibilisators 9,10-Dicyananthracen ließ sich in geringer Ausbeute (8%, 3:2-Diastereomerenmischung) die sehr instabile Verbindung **4d** nachweisen (Tabelle 1). Beim Erwärmen der Photolysemischung zerfiel **4d**, wobei höchstens Spuren von **10d** gebildet wurden. Ähnlich wie **1** neigt **4d** kaum zur Aromatisierung.

Um stabilere Diazide und Biazirinyle herzustellen, setzten wir *trans*-**8f**^[15] ($X = Cl$) mit QN_3 (CHCl₃, 20 °C) zu einer Mischung der Diazide *trans*-**8f** (55%), *cis*-**8f** (9%) und der Monoazide **14f** (17%) und **15f** (2% + 3%) um. Nach chromatographischer Abtrennung ließ sich *trans*-**8f** ($X = N_3$) isolieren, weil die elektrocyclische Ringöffnung zu (*E,E*)-**3f**, durch die nach innen drehenden Methylgruppen, stark verlangsamt ist. Erst beim Erwärmen in Benzol (80 °C) bildete sich (*E,E*)-**3f**, wobei auch die Folgeprodukte (*E*)-**9f** und **10f**^[16] entstanden. Längeres Erhitzen führte ausschließlich zu **10f** (88%). Bei unvollständiger Thermolyse von *trans*-**8f** ($X = N_3$) konnte (*E,E*)-**3f** mit 14% Ausbeute, bezogen auf umgesetztes Diazid (*trans*-**8f**), isoliert werden.

Die *E*-Konfiguration von (*E*)-**9e,f** wurde aus ¹H-NMR-NOESY-Experimenten und NOE-Differenzspektren abgeleitet; damit ist auch die Konfiguration von (*E,E*)-**3e,f** belegt. Die *trans*-Struktur von *trans*-**8f** ($X = N_3$) ergab sich aus den sehr geringen Tieffeldverschiebungen der Signale im ¹H-NMR-Spektrum nach Zugabe von [Eu(fod)₃] (Europium-tris(7,7-dimethyl-1,1,2,2,3,3-heptafluor-4,6-octandionat)). Dagegen zeigten die Verbindungen *cis*-**8d–f** ($X = N_3$) mindestens dreihundertmal stärkere Signalverschiebungen, weil diese Diazide mit dem Verschiebungsreagens chelatartige^[17] Wechselwirkungen eingehen können.



Schema 2. Synthese und Valenzisomerisierung der Bi-2H-azirin-2-ylen **4**.

Eine thermische Umsetzung von (*E,E*)-**3f** führte, mit (*E*)-**9f** als Zwischenstufe, in hoher Ausbeute (97 %) zu **10f**, während bei der photochemischen Reaktion (Glasapparatur, CDCl_3 , -60°C), ebenfalls über die Zwischenstufe (*E*)-**9f** (Anteil bis zu 61 %), quantitativ eine 1:1-Mischung aus *meso*-**4f** und *rac*-**4f** entstand. Beim Erwärmen der Photolyselösung gingen beide Stereoisomere in Reaktionen erster Ordnung quantitativ in **10f** über. Eine dieser Valenzisomerisierungen erfolgte bereits bei -25°C mit $k = 3.65 \cdot 10^{-4} \text{s}^{-1}$, die andere bei $+10^\circ\text{C}$ mit $k = 1.73 \cdot 10^{-4} \text{s}^{-1}$. Welche Verbindung aus der **4f**-Mischung die *meso*-Konfiguration und welche die *rac*-Struktur aufweist, konnten wir bisher nicht klären. Wir vermuten, dass im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Aromatisierung die neue N-N-Bindung entsteht. Dies sollte aus konformativen Gründen schwieriger für *meso*-**4f** sein, das deshalb das kinetisch stabilere Stereoisomere sein könnte. In Gegenwart von AgBF_4 ging das stabilere Isomer von **4f** bei -25°C vollständig in **7f**^[18] über, während aus dem anderen Stereoisomeren, wie in der vorher beschriebenen Reaktion, **10f** resultierte. Die Photolyse von (*E,E*)-**3f** in dem UV-transparenten CD_3CN (Quarzapparatur, -40°C) lieferte über (*E*)-**9f** und **4f** nach längerer Bestrahlung eine Mischung aus **7f** (30 %) und **10f** (22 %) sowie die Fragmentierungsprodukte But-2-in (3–4 %) und Acetonitril (3–4 %).^[19] Unter diesen Bedingungen lieferten auch die Diazide *cis*-**8f** oder *trans*-**8f** bei Langzeitphotolysen über **4f** die beiden Arene **7f** (13 % bzw. 12 %) und **10f** (33 % bzw. 41 %) sowie Spuren von But-2-in und Acetonitril.

Die Reaktion von **8c**^[20] ($X = \text{Br}$) mit QN_3 in CDCl_3 verfolgten wir bei tiefer Temperatur mit NMR-Spektroskopie. Bereits ab -25°C liefen nucleophile Substitution und elektrocyclische Ringöffnung so rasch ab, dass nur die Signale von **3c** sicher zugeordnet werden konnten. Ab $+5^\circ\text{C}$ setzte eine langsame Stickstoff-Entwicklung ein,^[21] wobei ein Isomer von **9c** und darauf folgend beide Stereoisomere von **4c** (ca. 2:1) eindeutig nachgewiesen wurden (Tabelle 1). Nach längeren Reaktionszeiten oder leichtem Erwärmen der Reaktionsmischung wurde nur noch das Aren **10c**^[22] (87 % bezogen auf **8c**; $X = \text{Br}$) gefunden. Die Heterocyclen **6c** und **7c** konnten wir dabei nicht nachweisen. Die postulierte^[6] Erzeugung von **4c** aus **5c** erscheint deshalb fraglich.

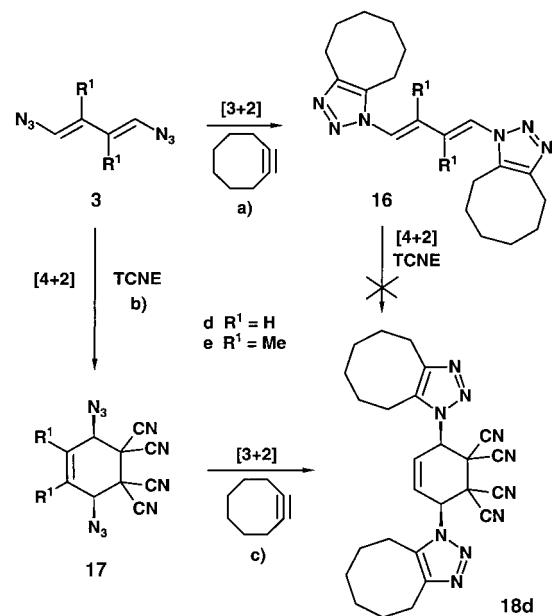
Die hier vorgestellten 1,4-Diazidobuta-1,3-diene **3d–f** lassen sich auch als Synthesebausteine für Cycloadditionsreaktionen einsetzen (einige Beispiele siehe Schema 3). Zurzeit versuchen wir Biazirinyle **4** mit sterisch anspruchsvoller Gruppen R^1 und größerer thermischer Stabilität herzustellen. Die Valenzisomerisierungen von **4** mit $\text{R}^1 \neq \text{R}^2$ könnten plausible Aussagen zum Reaktionsmechanismus ermöglichen.

Eingegangen am 4. August 2000 [Z15587]

[1] a) W. E. Billups, M. M. Haley, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1735–1737; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1711–1712; b) R. Boese, D. Bläser, R. Gleiter, K.-H. Pfeifer, W. E. Billups, M. M. Haley, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 743–746; c) W. E. Billups, M. M. Haley, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10693–10700; d) W. E. Billups, D. J. McCord, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1394–1406; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1332–1343.

[2] a) A. Greenberg, J. F. Lieberman, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 44–48; b) J. Spanget Larsen, C. de Korswagen, M. Eckert-Maksic, R. Gleiter, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 968–982.

[3] R. Breslow, P. Gal, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4747–4748.



Schema 3. Cycloadditionsreaktionen der 1,4-Diazidobuta-1,3-diene **3d–e**. a) Chloroform, 20°C , 30–60 min, 86 % **16d**, 99 % **16e**; b) Aceton, Tetra-cyanethylen (TCNE), 20°C , 2–20 h, 95 % **17d**, 91 % **17e**; c) Chloroform, 20°C , 3 h, 96 % **18d**.

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische Daten von **3d–f**, **4c,d,f**, **8d–f** ($\text{X} = \text{N}_3$) und **9c–f**.^[a]

(*E,E*)-**3d**: gelber Feststoff, Zers. bei Raumtemperatur; IR (CDCl_3): $\tilde{\nu} = 2111 \text{ cm}^{-1}$ (N_3), 1253 cm^{-1} (N_3); UV/Vis (Acetonitril): $\lambda_{\max}(\lg \epsilon) = 296 \text{ nm}$ (4.52); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.87$ ($\text{AA'XX}'$, 2H), 6.12 ($\text{AA'XX}'$, 2H), aus Simulation: $^3J(\text{AX}) = ^3J(\text{A'X}') = 13.3 \text{ Hz}$, $^3J(\text{AA}') = 11.5 \text{ Hz}$, $^5J(\text{XX}') = 1.0 \text{ Hz}$, $^4J(\text{AX}') = ^4J(\text{A'X}) = -0.5 \text{ Hz}$; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 116.39$ (d), 127.97 (d)

(*E,E*)-**3e**: gelber Feststoff, Schmp. 48°C (Hexan, Zers.); IR (CDCl_3): $\tilde{\nu} = 2100 \text{ cm}^{-1}$ (N_3), 1258 cm^{-1} (N_3); UV/Vis (Cyclohexan): $\lambda_{\max}(\lg \epsilon) = 300 \text{ nm}$ (4.46); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.75$ (d, $^4J = 1.1 \text{ Hz}$, 6H; Me), 6.26 (q, $^4J = 1.1 \text{ Hz}$, 2H; 1-H/4-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 11.97$ (q; Me), 123.14 (d; C-1/C-4), 125.13 (s; C-2/C-3)

(*E,E*)-**3f**: gelbes Öl; IR (CDCl_3): $\tilde{\nu} = 2108 \text{ cm}^{-1}$ (N_3), 1287 cm^{-1} (N_3); UV/Vis (Acetonitril): $\lambda_{\max}(\lg \epsilon) = 255 \text{ nm}$ (4.08); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.66$ (q, $^5J = 1.5 \text{ Hz}$, 6H), 1.86 (q, $^5J = 1.5 \text{ Hz}$, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 14.31$ (q), 15.78 (q), 123.00 (s), 126.33 (s)

4c (Hauptisomer (HI) und Nebenisomer (NI)): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.80$ – 7.80 (m); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 45.49$ (s; C-2, HI), 45.55 (s; C-2, NI), 122.73 (s; *ipso*-Ph, NI), 123.14 (s; *ipso*-Ph, HI), 126.40 (d; *p*-Ph, NI), 126.69 (d), 126.80 (d), 127.25 (d; *o,m*-Ph, H), 127.93 (d), 128.10 (d; *o,m*-Ph, HI), 128.80 (d), 129.12 (d; *o,m*-Ph, HI), 129.61 (d), 129.63 (d; *o,m*-Ph, HI), 132.87 (d; *p*-Ph, NI), 132.97 (d), 139.77 (s; *ipso*-Ph, NI), 140.70 (s; *ipso*-Ph, HI), 163.72 (s; C-3, HI), 163.98 (s; C-3, NI)

4d (HI): $^1\text{H-NMR}$ (-50°C , CDCl_3): $\delta = 1.68$ (s, 2H; 2-H), 10.09 (s, 2H; 3-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (-50°C , CDCl_3): $\delta = 28.32$ (d; C-2), 165.75 (d; C-3)

4d (NI): $^1\text{H-NMR}$ (-50°C , CDCl_3): $\delta = 1.98$ (s, 2H; 2-H), 9.91 (s, 2H; 3-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (-50°C , CDCl_3): $\delta = 28.70$ (d; C-2), 166.89 (d; C-3)

4f (stabileres Isomer): IR (CDCl_3): $\tilde{\nu} = 1753 \text{ cm}^{-1}$ ($\text{C}=\text{N}$); $^1\text{H-NMR}$ (-50°C , CDCl_3): $\delta = 1.00$ (s, 6H; 2-Me), 2.44 (s, 6H; 3-Me); $^{13}\text{C-NMR}$ (-50°C , CDCl_3): $\delta = 14.53$ (q), 19.78 (q), 38.95 (s; C-2), 176.25 (s; C-3)

4f (instabile Isomer): $^1\text{H-NMR}$ (-50°C , CDCl_3): $\delta = 1.16$ (s, 6H; 2-Me), 2.38 (s, 6H; 3-Me); $^{13}\text{C-NMR}$ (-50°C , CDCl_3): $\delta = 14.71$ (q), 20.25 (q), 38.92 (s; C-2), 173.75 (s; C-3)

trans-**8f** ($\text{X} = \text{N}_3$): farbloses Öl; IR (CDCl_3): $\tilde{\nu} = 2093 \text{ cm}^{-1}$ (N_3), 1251 cm^{-1} (N_3); UV/Vis (Acetonitril): $\lambda_{\max}(\lg \epsilon) = 208 \text{ nm}$ (3.74); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.42$ (s, 6H), 1.64 (s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.69$ (q; Me), 17.86 (q; Me), 72.67 (s; C-3/C-4), 141.28 (s; C-1/C-2)

Tabelle 1. (Fortsetzung)

9c: IR (CDCl₃): $\bar{\nu}$ = 2110 cm⁻¹ (N₃), 1738 (C=N), 1255 (N₃); ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.88–7.63 (m, 20H); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 44.78 (s; C-2), 123.50 (s), 126.11 (d), 126.37 (d), 127.24 (d), 127.68 (d) 127.75 (d), 128.25 (d), 128.40 (d), 128.53 (d), 128.95 (d), 129.09 (d), 129.75 (d), 131.86 (d), 133.26 (s), 137.63 (s), 139.04 (s), 142.19 (s), 165.51 (s; C-3), ein Signal (s) verdeckt

(E)-**9d:** ¹H-NMR (−80 °C, CD₂Cl₂): δ = 2.33 (dd, ³J = 8.9 Hz, ³J = 2.0 Hz, 1H; 2-H), 4.77 (ddd, ³J_{trans} = 13.5 Hz, ³J = 8.9 Hz, ⁴J = 0.6 Hz, 1H; 1'-H), 6.38 (d, ³J_{trans} = 13.5 Hz, 1H; 2'-H), 10.06 (dd, ³J = 2.0 Hz, ⁴J = 0.6 Hz, 1H; 3-H); ¹³C-NMR (−80 °C, CD₂Cl₂): δ = 26.16 (d; C-2), 119.54 (d), 127.89 (d), 164.80 (d; C-3)

(E)-**9e:** ¹H-NMR (−85 °C, CD₂Cl₂): δ = 1.14 (d, ⁴J = 1.3 Hz, 3H; 1'-Me), 1.31 (d, ⁴J = 1.5 Hz, 3H; 2-Me), 6.20 (qd, ⁴J = 1.3 Hz, ⁵J = 0.8 Hz, 1H; 2'-H), 10.26 (qd, ⁴J = 1.5 Hz, ⁵J = 0.8 Hz, 1H; 3-H); ¹³C-NMR (−85 °C, CD₂Cl₂): δ = 13.65 (q; Me), 20.73 (q; Me), 33.65 (s; C-2), 122.48 (d; C-2'), 128.31 (s; C-1'), 172.53 (d; C-3)

(E)-**9f:** ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.28 (s, 3H; 2-Me), 1.63 (q, ⁵J = 1.5 Hz, 3H; 1'-Me), 2.12 (q, ⁵J = 1.5 Hz, 3H; 3'-H), 2.44 (s, 3H; 3-Me); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 12.58 (q), 13.40 (q), 14.39 (q), 22.39 (q), 36.13 (s; C-2), 124.75 (s), 127.61 (s), 174.49 (s; C-3)

[a] ¹H-NMR: 300 MHz; ¹³C-NMR: 75 MHz, Signalzuordnungen aus DEPT-Experimenten.

- [4] Übersichten: a) A. Padwa, S. I. Goldstein, R. J. Rosenthal, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3278–3285; b) J. H. Davis, K. J. Shea, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1499–1507.
- [5] a) A. Padwa, T. J. Blacklock, P. H. J. Carlsen, M. Pulwer, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3281–3287; b) A. Padwa, J. Smolanoff, A. Tremper, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 543–549.
- [6] T. C. Gallagher, R. C. Storr, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2905–2908.
- [7] A. Hassner, J. Keogh, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1575–1578.
- [8] a) G. L'abbé, A. Hassner, *Angew. Chem.* **1971**, 83, 103–109; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 98–104; b) G. Smolinsky, C. A. Pryde in *The Chemistry of the Azido Group* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, London, **1971**, S. 555–585; c) A. Hassner in *Azides and Nitrenes: Reactivity and Utility* (Hrsg.: E. F. V. Scriven), Academic Press, Orlando, **1984**, S. 35–94; d) K. Banert, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 1952-, Vol. E15, **1993**, S. 818–875, 1344–1347, 2348–2349, 3105–3107.
- [9] H. Hoberg, C. Fröhlich, *Synthesis* **1981**, 830–831.
- [10] D. Landini, A. Maia, F. Montanari, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2796–2801; D. Landini, A. Maia, F. Montanari, *Nouv. J. Chim.* **1979**, 3, 575–577; D. Landini, A. Maia, F. Montanari, F. Rolla, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3774–3777; K. Banert, W. Kirmse, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3766–3767; K. Banert, *Chem. Ber.* **1985**, 118, 1564–1574.
- [11] Bei der Isolierung von Aziden ist Vorsicht geboten; insbesondere (E,E)-**3d** ist explosiv.
- [12] Die Ausbeute an isoliertem Produkt, die Ausbeuten sehr unbeständiger, nicht isolierbarer Produkte, z.B. **4** und **9**, wurden durch ¹H-NMR-Spektroskopie mit einem internen Standard bestimmt.
- [13] W. Kirmse, N. G. Rondan, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7989–7991.
- [14] H. A. Brune, W. Schwab, *Tetrahedron* **1969**, 25, 4375–4378.
- [15] R. Criegee, A. Moschel, *Chem. Ber.* **1959**, 92, 2181–2184.
- [16] G. Maier, M. Schneider, G. Kreiling, W. Mayer, *Chem. Ber.* **1981**, 114, 3922–3934.
- [17] R. S. Hansen, W. S. Trahanovsky, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 570–571.
- [18] W. Zieliński, *Heterocycles* **1985**, 23, 1639–1644.
- [19] Kontrollversuche zeigten, dass **7f** und **10f** auch unter diesen Bedingungen photostabil waren.
- [20] H. Hoberg, C. Fröhlich, *J. Organomet. Chem.* **1980**, 197, 105–109.
- [21] Über die rein thermische, bereits bei niedrigen Temperaturen ablaufende Umwandlung von anderen 1-Azido-1,2-diphenylethenen in Azirine wurde bereits mehrfach berichtet: a) F. W. Fowler, A. Hassner, L. A. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2077–2082; b) K. Banert, M. Hagedorn, C. Liedtke, A. Melzer, C. Schöffler, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 257–267.
- [22] R. A. Carboni, R. V. Lindsey, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4342–4346.

Die hohenantioselektive katalytische Doppelbindungsomerisierung von 4,7-Dihydro-1,3-dioxepinen mit Me-DuPHOS-modifizierten Dihalogennickel-Komplexen und Bestimmung der Absolutkonfiguration der Isomerisierungsprodukte**

Herbert Frauenrath,* Dirk Brethauer, Stefan Reim, Martin Maurer und Gerhard Raabe

Chiral modifizierte Dihalogennickel-Komplexe, aktiviert mit Lithiumtriethylborhydrid, haben sich als effiziente Katalysatorsysteme für die asymmetrische Isomerisierung von prochiralen cyclischen Allylacetalen erwiesen. Mit DIOP-modifizierten Nickel-Komplexen konnten bei der Isomerisierung von 2-monosubstituierten 5-Methylen-1,3-dioxanen zu 5-Methyl-4H-1,3-dioxinen Selektivitäten bis zu 92 % ee erzielt werden (DIOP = 2,3-O-Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphanyl)butan).^[1] Im Falle der 4,7-Dihydro-1,3-dioxepine **1** lagen die erzielbaren Selektivitäten deutlich niedriger, jedoch ließen unsere bisherigen Arbeiten hinsichtlich der Selektivität eine Beziehung zwischen der Chelatringgröße des Katalysatorkomplexes und der Ringgröße des Substrates erkennen.^[1, 2] Beispielsweise wird 2-*tert*-Butyl-4,5-dihydro-1,3-dioxepin **3a** durch Isomerisierung von **1a** mit dem CHIRAPHOS-modifizierten Dichloronickel-Komplex **2a** bei Raumtemperatur in THF mit 67 % ee erhalten, während die Isomerisierung von **1a** mit dem DIOP-modifizierten Dichloronickel-Komplex nur 38 % ee liefert (CHIRAPHOS = 2,3-Bis(diphenylphosphanyl)butan).^[3]

Auf der Suche nach anderen Liganden, die mit Nickel als Zentralmetall Fünfring-Chelatkomplexe liefern, stießen wir auf Liganden der DuPHOS-Reihe,^[4, 5] mit denen nunmehr auch der Durchbruch bei der asymmetrischen Isomerisierung von **1** gelang (Tabelle 1). Bereits bei Raumtemperatur ergibt die Isomerisierung von **1a** mit [NiCl₂((–)-Me-DuPHOS)] **2c** als Katalysatorvorstufe nach Aktivierung mit LiBHET₃ in Toluol (–)-**3a** mit 85 % ee (Tabelle 1, Nr. 5). Allerdings wird unter diesen Bedingungen kein vollständiger Umsatz mehr erzielt, was auf eine verminderte Isomerisierungsaktivität des Dichloronickel-Komplexes **2c** hinweist. Es zeigte sich jedoch, dass durch Variation der Halogen-Liganden der Nickel-Phosphan-Komplexe eine deutliche Steigerung der Aktivität möglich ist. So können sowohl mit CHIRAPHOS- als auch mit Me-DuPHOS-modifizierten

[*] Prof. Dr. H. Frauenrath, D. Brethauer, Dr. S. Reim, Dr. M. Maurer Universität Gh Kassel, Fachbereich 19 - Biologie/Chemie Heinrich-Plett-Straße 40, 34109 Kassel (Deutschland)

Fax: (+49) 561-804-4649
E-mail: frauenra@hrz.uni-kassel.de

Priv.-Doz. Dr. G. Raabe^[+]
Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen
Institut für Organische Chemie
Prof.-Pirlet-Straße 1, 52074 Aachen (Deutschland)

[+] Röntgenstrukturanalyse

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken Herrn Prof. Dr. H. Brunner, Universität Regensburg, für wertvolle Hinweise und Unterstützung bei analytischen Fragestellungen. Me-DuPHOS = 1,2-Bis(2,5-dimethylphospholanyl)benzol.