

S. 463; b) H. B. Kagan („Chiral Ligands for Asymmetric Catalysis“) in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis. Vol. 5*, Academic Press, Orlando, FL, USA 1985, S. 1.

[2] Der Name „Semicorrin“ für bicyclische Vinamidine dieses Typs stammt von R. V. Stevens (vgl. R. V. Stevens, L. E. DuPree, Jr., M. P. Wentland, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1970, 821).

[3] H. Bertele, H. Boos, J. D. Dunitz, F. Elsinger, A. Eschenmoser, I. Felner, H. P. Gribi, H. Gschwend, E. F. Meyer, M. Pesaro, R. Scheffold, *Angew. Chem.* 76 (1964) 393; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 3 (1964) 490.

[4] Das Cyan-enamin 4 wurde bereits früher in anderem Zusammenhang hergestellt: A. Pfaltz, N. Bühler, R. Neier, K. Hirai, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 2653; N. Bühler: *Synthetische und mechanistische Studien zum Aufbau corrinoide Metallkomplexe durch lichtinduzierte A/D-Cycloisomerisierung*, Dissertation ETH Nr. 5154, Zürich 1973.

[5] Vgl. auch: A. P. Johnson, P. Wehrli, R. Fletcher, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 80 (1968) 622; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 7 (1968) 623; P. Wehrli, R. Neier, A. Eschenmoser, publiziert in: P. Wehrli: *Versuche zur Synthese von Corrin-Komplexen*, Dissertation ETH Nr. 4043, Zürich 1967; R. Neier: *Über den Mechanismus der photochemischen A/D-Secocorrin → Corrin-Cycloisomerisierung*, Dissertation ETH Nr. 6178, Zürich 1978.

[6] a) H. Nozaki, H. Takaya, S. Moriuti, R. Noyori, *Tetrahedron* 24 (1968) 3655; b) T. Aratani, Y. Yoneyoshi, T. Nagase, *Tetrahedron Lett.* 1975, 1707; *ibid.* 1977, 2599; *ibid.* 23 (1982) 685; T. Aratani, *Pure Appl. Chem.* 57 (1985) 1839; c) J. E. Baldwin, C. G. Carter, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 1362; d) S. A. Matlin, W. J. Lough, L. Chan, D. M. H. Abram, Z. Zhou, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1038; e) D. Holland, D. A. Laidler, D. J. Milner, *J. Mol. Catal.* 11 (1981) 119; f) D. A. Laidler, D. J. Milner, *J. Organometal. Chem.* 270 (1984) 121; f) H. Brunner, W. Miehling, *Monatsh. Chem.* 115 (1984) 1237.

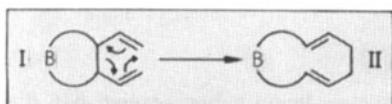
[7] A. Nakamura, A. Konishi, Y. Tatsuno, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 3443; A. Nakamura, *Pure Appl. Chem.* 50 (1978) 37.

[8] P. E. Krieger, J. A. Landgrebe, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 4447; T. Schotten, W. Boland, L. Jaenicke, *Helv. Chim. Acta* 68 (1985) 1186.

## Durch die Spannung mittelgroßer Ringe wirkte Cope-Umlagerung\*\*

Von Norbert Eisen und Fritz Vögtle\*

Cope-Umlagerungen können bei Kleinring-Verbindungen durch die Baeyersche Ringspannung beträchtlich erleichtert werden<sup>[1]</sup>. Kürzlich berichteten wir über entartete Umlagerungen an Cope-Systemen, die auf beiden Seiten durch längere Ketten überbrückt sind<sup>[2]</sup>. Bemühungen, auf diese Weise zu gespannten Kohlenwasserstoffen zu kommen, stießen auf Schwierigkeiten. Durch Überbrückung nur einer Seite des Biallyl-Systems ist uns nun eine kürzere Verklammerung und damit erstmals auch eine Cope-Umlagerung gelungen, bei der das Edukt I, durch die Ringspannung eines mittelgroßen Rings getrieben, vollständig in das – ringerweiterte – Produkt II übergeht (Schema 1).

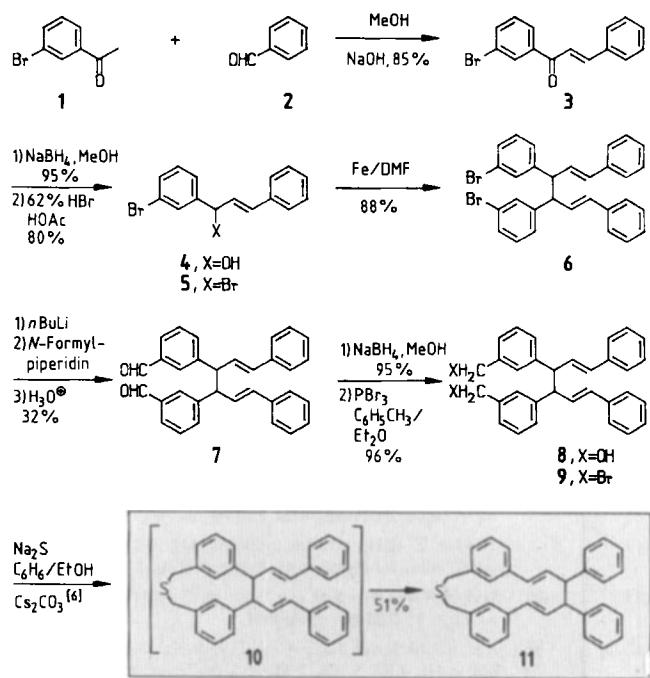


Schema 1. B = Brücke.

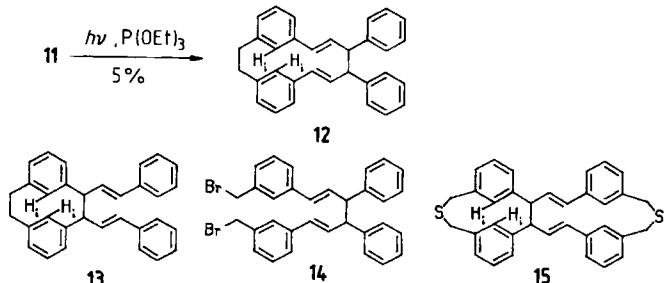
Ausgehend von dem aus dem Keton 1 und Benzaldehyd 2 leicht erhältlichen, einfachen Chalkon 3 wurde über die Stufen 4–8<sup>[3]</sup> das offenkettige, substituierte Tetraphenyl-Cope-System 9 erhalten (Daten der Substanzen siehe Tabelle 1). Tetraaryl-substituierte Biallyl-Verbindungen dieses Typs lagern erst bei höheren Temperaturen als den für die Synthese notwendigen (<85°C) sigmatrop um<sup>[4]</sup>, d.h.

man kann daher davon ausgehen, daß unter den Herstellungsbedingungen 9 und nicht das Cope-Umlagerungsprodukt 14 vorliegt. Ein Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (Benzyl- und Vinyl-Protonen) von 9 und früher hergestellten anders substituierten Verbindungen<sup>[4a]</sup> zeigt, daß 9 als Gemisch der *meso*- und *d,l*-Konfigurationsisomere (ca. 1:1) entsteht (Tabelle 1).

Cyclisierung von *meso*-/*d,l*-9 mit Natriumsulfid unter Caesium-Assistenz (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, in Ethanol/Benzol)<sup>[5]</sup> ergibt das elfgliedrige Monosulfid 10, das jedoch nicht isoliert werden konnte; es isomerisiert bei der Aufarbeitung zum 15gliedrigen Isomer 11. Dies kann durch Annahme einer ringspannungsinduzierten Cope-Umlagerung unter den Cyclisierungsbedingungen (ca. 80°C, 8 h)<sup>[6]</sup> erklärt werden.



Die Desulfurierung von 11 gelingt photochemisch in Triethylphosphit als Lösungsmittel (und Thiophil)<sup>[7]</sup>, allerdings erst bei höherer Temperatur als üblich (60–80°C). Dabei entsteht der 14gliedrige, cyclische Kohlenwasserstoff 12.



Die Konstitution von 11 und 12 ergibt sich aus den COSY-<sup>1</sup>H-NMR-Spektren (Tabelle 1). Während bei dem Sulfid 11 die H<sub>1</sub>-Wasserstoffatome nicht hochfeldverschoben sind, findet man sie für das [6.2]Metacyclophan 12 bei etwas höherer Feldstärke ( $\delta = 5.7$ ). Beim konstitutionsisomeren [2.2]Metacyclophan 13 sind für die H<sub>1</sub>-Atome Signale bei noch höherem Feld zu erwarten ( $\delta \approx 4.6$ ); im

[\*] Prof. Dr. F. Vögtle, Dipl.-Chem. N. Eisen  
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität  
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-5300 Bonn 1  
[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. Wir danken Dr. G. Eckhardt und Herrn C. Schmidt für Hilfe bei den spektroskopischen Studien.

Falle des Sulfids **10** müßten die H<sub>i</sub>-Atome bei  $\delta \approx 5.3$  erscheinen, wie Vergleiche mit Cyclophan-Sulfiden, darunter **15**<sup>[8]</sup>, ergaben. Auch diese Befunde sprechen dafür, daß beim Sulfid **10** schon unterhalb 100°C eine Cope-Umlagerung zu **11** abläuft und daß **12** durch photochemische Desulfurierung von **11** entsteht<sup>[9]</sup>. Offenbar reicht bereits die vergleichsweise niedrige Ringspannung eines elfgliedrigen [3.2]Metacyclophans aus, um das Gleichgewicht der Cope-Umlagerung auf die Seite des größeren, weniger gespannten 15gliedrigen Rings zu verlagern.

Aus den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Produkte der Cope-Umlagerung läßt sich deren Konfiguration (*meso*, *d,l*) nicht sicher ableiten, da Vergleiche mit bekannten offenkettigen Biallyl-Systemen wegen der stark unterschiedlichen konformativen Möglichkeiten schwierig sind. Molekülmodellbetrachtungen legen nahe, daß bei der Größe des Rings von 11 beide Diastereomere (*meso* und *d,l*) in Frage kommen.

Tabelle 1. Analytische Daten der neuen Verbindungen, die alle passende hochauflöste Massenspektren und C,H-Analysen gaben.

Verbin-dung	Fp [°C]	<sup>1</sup> H-NMR (90 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS) [δ-Werte]
3	92	7.26-7.2 (m, 9 Aryl-H und 2 =CH)
4	Öl	5.28 (d, <i>J</i> =6 Hz, 1 -CH), 6.3 (dd, <i>J</i> =16 und 6 Hz, 1 =CH), 6.66 (d, <i>J</i> =16 Hz, 1 =CH), 7.08-8.1 (m, 9 Aryl-H)
5	71	5.81 (d, <i>J</i> =8 Hz, 1 -CH), 6.66 (m, 2 =CH), 7.17-7.68 (m, 9 Aryl-H)
6	Öl	3.82 (m, 2 -CH), 6.2, 6.41 (m, 4 =CH, <i>meso/d,l</i> -Form), 6.93-7.53 (m, 18 Aryl-H)
7	Öl	3.95 (m, 2 -CH), 6.24, 6.5 (m, 4 =CH, <i>meso/d,l</i> -Form), 7.05-7.88 (m, 18 Aryl-H), 9.93, 10.0 (2 s, 2 CHO)
8	40	3.85 (m, 2 -CH), 4.33 (m, 2 CH <sub>2</sub> OH, 4H), 6.24, 6.44 (m, 4 =CH, <i>meso/d,l</i> -Form), 6.88-7.42 (m, 18 Aryl-H)
9	Öl	3.84 (m, 2 -CH), 4.33 (m, 2 CH <sub>2</sub> Br, 4H), 6.22, 6.44 (m, 4 =CH, <i>meso/d,l</i> -Form), 6.95-7.38 (m, 18 Aryl-H)
11	48	3.55 (s, 4 H, CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>2</sub> ), 3.80 (m, 2 -CH), 6.44 (m, 4 =CH), 7.05-7.55 (m, 18 Aryl-H)
12 [a]	170	2.33, 3.1 (AB, 4 H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> , <i>J<sub>AB</sub></i> =9 Hz), 3.55 (dd, <i>J</i> =9 und 3 Hz, 2 H), 5.7 (s, 2 H), 5.8 (m, 2 -CH), 6.05 (d, 2 =CH, <i>J</i> =15 Hz), 6.84-7.26 (m, 18 Aryl-H)
15 [b]	193	3.1 (m, 2 H, -CH), 3.48, 3.69 (AB, 4 H, <i>J<sub>AB</sub></i> =14 Hz), 3.52, 3.88 (AB, 4 H, <i>J<sub>AB</sub></i> =14 Hz), 5.35 (s, 2 H), 6.46 (m, 4 =CH), 7.05-7.44 (m, 16 Aryl-H)

Damit ist erstmals experimentell belegt, daß die Cope-Umlagerung nicht nur durch die Ringspannung von Drei- und Vierringen („Kleinring-Spannung“), sondern auch durch die mittelgroßer Ringe unter milden Bedingungen in Richtung des weniger gespannten Produkts getrieben werden kann. Es gilt nun, das Synthesepotential dieser Ringerweiterungsreaktion (um vier Ringglieder) auszuloten. Durch die Möglichkeit, Konformationen im Grund- und Übergangszustand zu fixieren, ergeben sich neue mechanistische Aspekte für sigma-trope Reaktionen.

Eingegangen am 7. Juli,  
veränderte Fassung am 21. Juli 1986 [Z 1847]

- [1] Übersicht: G. Maier: *Valenzisomerisierungen*, Verlag Chemie, Weinheim 1972. Vgl. hierzu: W. R. Roth, F.-G. Klärner, W. Grimme, H. G. Köser, R. Busch, B. Muskulus, R. Breuckmann, B. P. Scholz, H.-W. Lennartz, *Chem. Ber.* 116 (1983) 2717, zit. Lit.
- [2] F. Vögtle, N. Eisen, P. Mayenfels, F. Knoch, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 695.
- [3] Aufgrund von früheren Studien und den angewendeten Bedingungen können wir Allylumlagerungen dieser Verbindungen ausschließen: D. Brombach, *Dissertation*, Universität Würzburg 1977; vgl. [4c].

[4] a) F. Vögtle, E. Goldschmidt, *Chem. Ber.* 109 (1976) 1; b) die Aktivierungsparameter von Tetraarylbiaryl-Verbindungen betragen:  $E_A = 127$  kJ/mol,  $\Delta G^\ddagger = 127$  kJ/mol,  $\Delta H^\ddagger = 124$  kJ/mol,  $\Delta S^\ddagger = -8.5$  J/K mol. Siehe c) D. Brombach, F. Vögtle, *Synthesis* 1977, 800.

[5] W. Kißener, F. Vögtle, *Angew. Chem.* 97 (1985) 782; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 794.

[6] Diese Bedingungen gelten für die gesamte Verdünnungsprinzip-Reaktion (9 → 11). Dabei wurde die Bis(brommethyl)-Verbindung 9 (2.00 mmol) in 250 mL Benzol mit  $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$  in 250 mL Ethanol aus je einem Tropftrichter innerhalb von 8 h zu 1.2 L siedendem Benzol/Ethanol (2.5 : 1), das 1.00 mmol  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  enthielt, getropft. Das Edukt 9 reagiert dabei, nach unseren Erfahrungen mit ähnlichen Reaktionen, innerhalb weniger Minuten zum cyclischen Sulfid. Für eine nennenswerte Cope-Umlagerung des offenkettigen Edukts 9 reichen weder Zeit noch Temperatur aus [4b]. Das anfangs gebildete [3.2]Phan 10 ist den Reaktionsbedingungen jedoch längere Zeit ausgesetzt, so daß für dessen Cope-Umlagerung hinreichend Zeit bleibt.

[7] K.-H. Duchêne, F. Vögtle, *Angew. Chem.* 97 (1985) 867; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 885, zit. Lit.

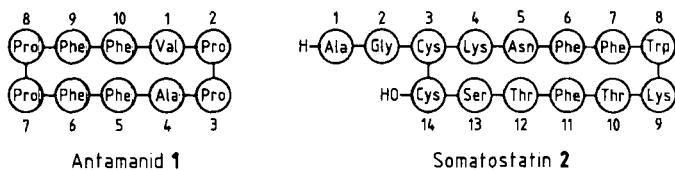
[8] Das Bis-sulfid 15 wurde durch Umsetzung der entsprechenden Tetra-kis(brommethyl)-Verbindung mit  $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}/\text{Cs}_2\text{CO}_3$  in Benzol/Ethanol (2 : 1) in einer Verdünnungsprinzip-Reaktion erhalten, vgl. [2]; Ausbeute: 36%; Daten siehe Tabelle 1.

[9] 12 wurde inzwischen auch durch direkte Phenyllithium-Cyclisierung aus der Bis(brommethyl)-Verbindung 9 bei 80°C in 5% Ausbeute erhalten; auch diese Strukturänderung erklärt sich aus einer intermediären Cope-Umlagerung.

## **Konformative Voraussetzungen für die in-vitro-Inhibierung der Cholataufnahme in Hepatocyten durch cyclische Antamanid- und Somatostatin-Analoga\*\***

**Von Horst Kessler\*, Mechtilde Klein, Arndt Müller,  
Klaus Wagner, Jan Willem Bats, Kornelia Ziegler und  
Max Frimmer**

Es ist lange bekannt<sup>[1]</sup>, daß Leberzellen durch Antamanid **1**<sup>[2]</sup> gegen Gifte wie Ethanol, Dimethylsulfoxid (DMSO), Cysteamin oder Phalloidin<sup>[3]</sup>, einem Gift aus dem grünen Knollenblätterpilz, geschützt werden. In den letzten Jahren wurde auch für Somatostatin **2**<sup>[4]</sup>, ein natürliches Peptidhormon, ein ähnlicher cytoprotektiver Effekt gefunden<sup>[5]</sup>. Biochemische in-vitro-Untersuchungen mit **1**



und 2 sowie mit Derivaten davon haben gezeigt, daß die Ursache der biologischen Wirkung in der Hemmung eines Transportsystems besteht, das für die Weiterleitung von Cholat aus dem Blut in die Galle, aber auch für die Entfernung von Giftstoffen aus dem Blut durch Ausscheidung über die Galle verantwortlich ist<sup>[6]</sup>. Auf der Suche nach einer gemeinsamen strukturellen Ursache für die Aktivität von Antamanid und Somatostatin fanden wir, daß cycli-

[\*] Prof. Dr. H. Kessler, M. Klein, Dr. A. Müller,  
 K. Wagner, J. W. Bats  
 Institut für Organische Chemie der Universität  
 Niederurseler Hang, D-6000 Frankfurt am Main 50  
 Dr. K. Ziegler, Prof. Dr. M. Frimmer  
 Institut für Pharmakologie und Toxikologie  
 Mehrzweckinstitut der Universität

Frankfurter Straße, D-6300 Gießen