

Polare 1,4-Cycloadditionen, XI¹⁾

Diastereogene Reaktionen zur Untersuchung des Reaktionsverlaufs von Cycloadditionen

Richard R. Schmidt* und Armin R. Hoffmann²⁾

Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung,
Universität Stuttgart, D-7000 Stuttgart 80, Pfaffenwaldring 55

Eingegangen am 25. Juni 1973

Die Cycloaddition des chiralen Amidomethylum-Ions **2** an α -Methylstyrole **3** führt zu diastereomeren Oxazinen **4**. Die Untersuchung dieser diastereogenen Reaktionen unter kinetischer und thermodynamischer Produktsteuerung und die Verfolgung des Ringschlusses zu **4**, ausgehend vom chiralen γ -Amidoalkohol **6**, liefert vielseitigere und exaktere Informationen als sie durch nicht diastereogene Reaktionen erhalten werden können. Insbesondere sind Aussagen über die Bedeutung der Carbokation-Zwischenstufe **5** möglich. Damit ist eine Differenzierung zwischen konzertiertem und zweistufigem Reaktionsverlauf gegeben.

Polar 1,4-Cycloadditions, XI¹⁾

Diastereogenic Reactions for the Investigation of the Reaction Course of Cycloadditions

The cycloaddition of the chiral amidomethylum ion **2** to α -methylstyrenes **3** leads to diastereomeric oxazines **4**. The investigation of this diastereogenic reaction under kinetic and thermodynamic product control and the pursuit of the ring closure to **4** starting from the chiral γ -amidoalcohol **6** delivers informations, which are not to be reached by non-diastereogenic cycloadditions. Above all one gets results concerning the importance of the carbocation intermediate **5**. This way a differentiation between a concerted and a two-step reaction course is possible.

Zur Diskussion des Reaktionsverlaufs von Cycloadditionsreaktionen wurde neben der Ermittlung von Aktivierungsparametern, kinetischen Isotopeneffekten, der Untersuchung von Substituenteneffekten, Orientierungsphänomenen und Lösungsmiteleinflüssen vor allem die Stereoselektivität bzw. Stereospezifität der Addition der Enophile an *cis*- und *trans*-Olefine herangezogen^{3,4)}.

Durch Cycloaddition von Enophilen mit chiralen Liganden an Olefine, die in der Ebene der π -Bindungen keine Symmetrieebene besitzen, können weitergehende Informationen über den Verlauf von Cycloadditionen erhalten werden⁵⁾.

¹⁾ X. Mittel.: s. I. c.³⁾

²⁾ Teil der Dissertation von A. R. Hoffmann, Univ. Stuttgart 1973.

³⁾ R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **85**, 235 (1973); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **12**, 212 (1973). — Dort weitere Literaturhinweise.

⁴⁾ a) R. Huisgen, R. Grashey und J. Sauer in S. Patai, *The Chemistry of the Alkenes*, S. 739, Interscience, New York 1964. — b) R. Gompper, *Angew. Chem.* **82**, 348 (1969); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **8**, 312 (1969).

⁵⁾ Hinweise auf diastereogene Cycloadditionen finden sich bei J. Sauer, *Angew. Chem.* **79**, 76 (1967); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **6**, 16 (1967). — Definition des Begriffs „diastereogen“ s. M. Schlosser und G. Heinz, *Chem. Ber.* **103**, 3543 (1970); M. Schlosser, *Bull. Soc. Chim. France* **1971**, 453.

Insbesondere kann durch diastereogene Reaktionen mit optisch aktivem Material die Reaktionskinetik exakt ermittelt werden, wobei Nebenreaktionen und Überlagerungen von verschiedenen Mechanismen erfaßt werden können. Bei der Verwendung der racemischen Gemische liefert die Ermittlung der Diastereomerenverhältnisse in Abhängigkeit von der Reaktionszeit bereits Informationen über die kinetische oder thermodynamische Steuerung der Cycloaddition. Aus den Ergebnissen kinetischer Steuerung können Aussagen über die Geometrie im Übergangszustand abgeleitet werden, die für die Diskussion des Reaktionsverlaufs von Bedeutung sind^{6,7)}.

Am Beispiel der polaren Cycloadditionen³⁾ der Amidomethylum-Ionen **2**, die in situ aus Amidomethylolen (**1**) erzeugt werden, seien einige Möglichkeiten dieser Methode zur Analyse des Reaktionsverlaufs erläutert. Als Amidomethylum-Ion mit einem chiralen Liganden wurde das *O*-Methylmandelsäure-amidomethylum-Ion (**2**, R = C₆H₅—CH—) gewählt.



Amidomethylum-Ionen addieren sich an aktivierte und nicht aktivierte Olefine unter Bildung von 5,6-Dihydro-4*H*-1,3-oxazinen^{3,8)}. Aus verschiedenen Beobachtungen, u.a. Untersuchungen über die Geometrie des Übergangszustandes^{6,7)} wurde für die Cycloaddition mit nicht aktivierten Olefinen ein Mehrzentrenprozeß (Reaktion a, s. Schema 1) abgeleitet, ein Prozeß, der nach den Phasenbeziehungen der Molekülorbitale thermisch erlaubt ist³⁾.

Es gibt jedoch Hinweise dafür, daß das Ausmaß der Schließung der neuen σ -Bindungen im cyclischen Übergangszustand unterschiedlich weit fortgeschritten ist^{8,9)}. Insbesondere Substituenten an der olefinischen Doppelbindung, die eine positive Ladung stabilisieren, fördern die verschiedene Bildungstendenz der neuen σ -Bindungen.

Es war nun von Interesse zu erfahren, welche Substituenten an der olefinischen Doppelbindung hinreichen, um die Bildungstendenz einer σ -Bindung, das ist in diesem Falle die Bindung zwischen O und C-6 im Cycloaddukt **4**, so weit abzuschwächen, daß das Carbokation **5** als Zwischenstufe einer nachgelagerten Epimerisierung (Reaktion c) von **4** auftritt. Dann sollten auch zwei voneinander unabhängige Reaktionsschritte für die Cycloadduktbildung (Reaktion b und d) mit der Synchronreaktion (a) konkurrieren können^{4b, 10)}. Nach früheren Beobachtungen⁷⁾ war ein solches Verhalten beim α -Methylstyrol (**3a**) bereits in geringem Umfang zu erwarten, weshalb die Cycloaddition von **2** mit dieser Verbindungsklasse eingehender untersucht wurde. Da das Carbokation **5** als Zwischenstufe der Epimerisierung anzunehmen ist, wurde insbesondere der Einfluß von *p*-Substituenten am α -Methylstyrol (**3b–f**) (s. Reaktionsschema 1) und durch Einführen einer β -Methylgruppe die Rotationshinderung um die ursprünglich olefinische Bindung (**3g, h**) untersucht.

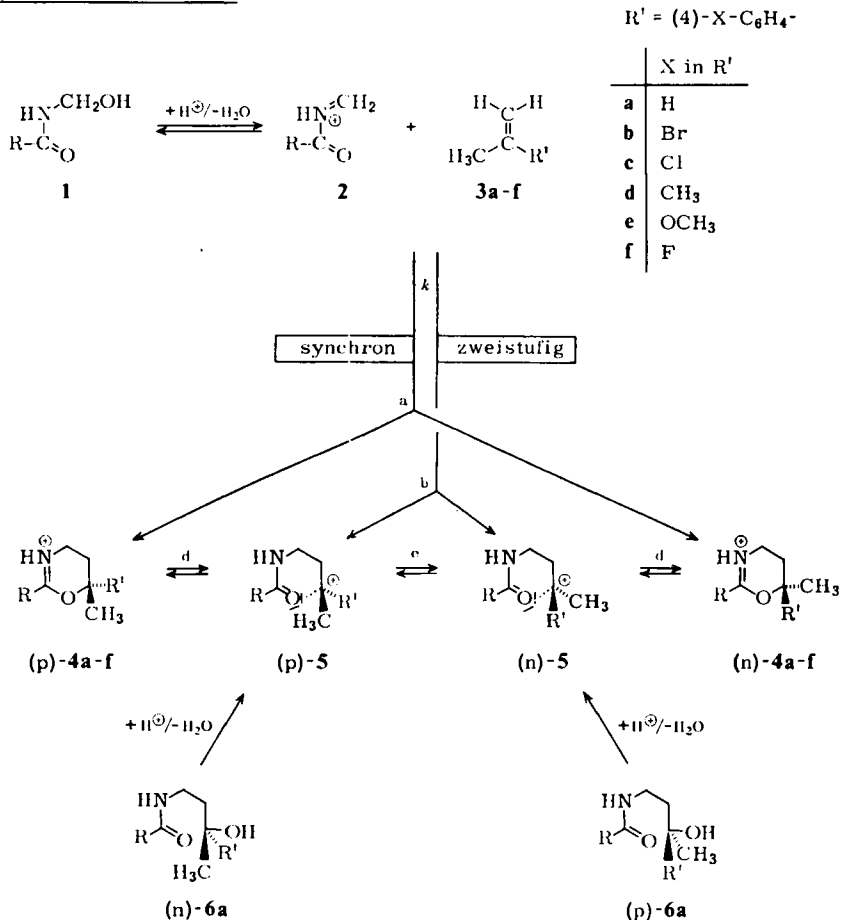
⁶⁾ R. R. Schmidt und R. Machat, *Angew. Chem.* **82**, 576 (1970); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **9**, 311 (1970).

⁷⁾ A. R. Hoffmann, Diplomarbeit Univ. Stuttgart 1970.

⁸⁾ R. R. Schmidt, *Chem. Ber.* **103**, 3242 (1970).

⁹⁾ W. Seeliger und W. Diepers, *Liebigs Ann. Chem.* **697**, 171 (1966).

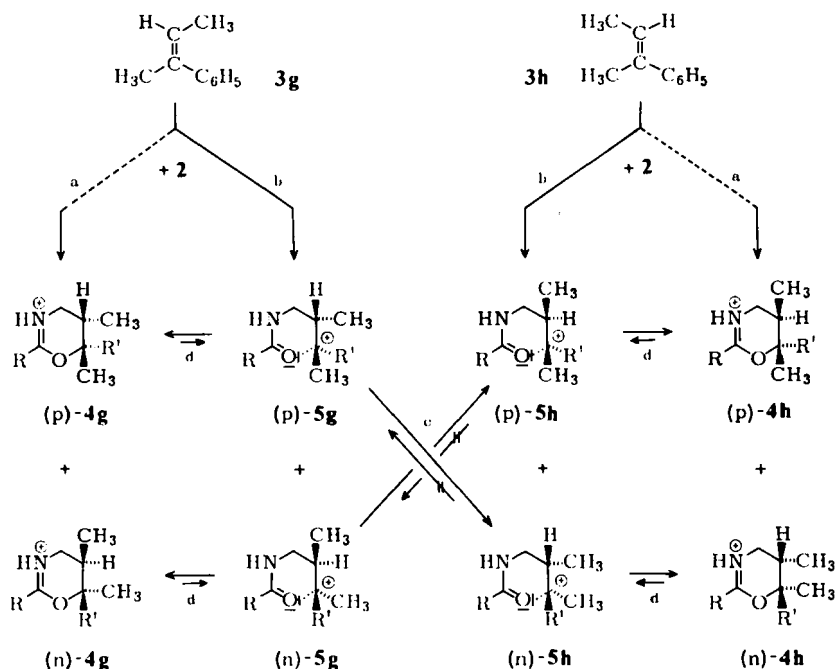
¹⁰⁾ S. dazu R. Huisgen, L. A. Feiler und P. Otto, *Chem. Ber.* **102**, 3444 (1969); R. Huisgen, L. A. Feiler und G. Binsch, ebenda **102**, 3460 (1969); R. Huisgen und P. Otto, *J. Amer. Chem. Soc.* **91**, 5922 (1969).

Reaktionsschema ¹⁾

¹⁾ R = C₆H₅CH(OCH₃); die Formelbilder gelten nur für (*R*)-Konfiguration dieser chiralen Gruppe. Bei Verwendung racemischer Gemische sind die jeweiligen Enantiomeren mit zu berücksichtigen; zur Bezeichnung s. l. c. ^{11a)}.

Reaktion a ist 2. Ordnung und liefert die Diastereomeren (p)-4 und (n)-4 bei kinetischer Produktsteuerung im Verhältnis Q_0 ^{11a)}; Reaktion c bzw. d ist 1. Ordnung und führt über 5 in thermodynamisch gesteuerter Reaktion das Diastereomerenverhältnis mit der Halbwertszeit $t_{1/2}$ asymptotisch an den Endwert Q_∞ heran^{11b)}; Reaktion b ist ebenfalls 2. Ordnung und ist insofern kinetisch von Reaktion a nicht zu unterscheiden. Dafür müssen andere Argumente gefunden werden (s. Diskussion).

¹¹⁾ ^{11a)} (p)- und (n)- vor der Ziffer unterscheidet die Diastereomeren bezüglich der Chiralitätszentren von R und C-6. Dabei steht (p)- für (*RR*)- bzw. (*SS*)- und (n)- für (*RS*)- bzw. (*SR*)-Konfiguration. Das Diastereomerenverhältnis Q ist definiert als $Q = [(p)\text{-}4]/[(n)\text{-}4]$. Optisch aktive Substanzen sind gesternt, z. B. (p)-4a*. — ^{11b)} Welche der beiden Reaktionen geschwindigkeitsbestimmend ist, konnte durch die vorliegenden Untersuchungen nicht eindeutig ermittelt werden; s. dazu l. c. ^{17,19)}. Die kinetisch verfolgbare Epimerisierung wird deshalb mit „Reaktion c + d“ bezeichnet.

Reaktionsschema 2^{a)}

^{a)} R = C₆H₅CH(OCH₃); die Formelbilder gelten nur für (*R*)-Konfiguration dieser chiralen Gruppe. Bei Verwendung racemischer Gemische sind die jeweiligen Enantiomeren mit zu berücksichtigen; zur Bezeichnung s. l. c. 11a).

A. Ermittlung des Diastereomerenverhältnisses *Q*

Die kinetischen Gleichungen, die aufgrund des angenommenen Reaktionsschemas 1 aufgestellt werden können, wurden experimentell mit mehreren analytischen Methoden geprüft.

Zunächst wurde die Reaktion nach verschiedenen Zeiten abgebrochen und das Diastereomerenverhältnis *Q* NMR-spektroskopisch ermittelt. Dabei wurden die in Tab. 1 und Abb. 1 aufgeführten Werte erhalten.

Tab. 1. Diastereomerenverhältnisse bei der Umsetzung von 2 mit 3a, c – e, g, h zu 4a, c – e, g, h

	<i>Q</i> ₀	<i>Q</i> _{10 min}	<i>Q</i> _{2 h}	<i>Q</i> _∞
3a	1.22 ± 0.02	siehe Abb. 1		0.55 ± 0.02
3c	—	1.18 ± 0.05	1.05 ± 0.05	—
3d	—	0.50 ± 0.05	0.35 ± 0.05	0.35 ± 0.05
3e	—	0.50 ± 0.05	0.50 ± 0.05	0.50 ± 0.05
3g ^{a)}	—	1.03 ± 0.05	1.03 ± 0.05	—
3h	—	1.08 ± 0.05	1.08 ± 0.05	—

^{a)} Bei 2 + 3g entstehen 4g und 4h im Verhältnis 2:1; dabei ist [(p)-4h]:[(n)-4h] = 1.02 ± 0.05.

Danach liefern α -Methylstyrole bei kinetischer Produktsteuerung die Diastereomeren **4** im Verhältnis $Q_0 = 1.2$ und bei thermodynamischer Produktsteuerung im Verhältnis $Q_\infty = 0.5-0.3$. Die Epimerisierung lief im Falle von **4c** zu langsam, im Falle von **4d** und **4e** zu schnell ab, um das Diastereomerenverhältnis Q bequem über den ganzen Bereich zu verfolgen. Wie bei **4d** sind die Verhältnisse bei **4g** und **4h**. Mit dieser Methode konnte also nur die Kinetik der Epimerisierung (Reaktion c + d) von **4a** isoliert verfolgt werden. Die Ergebnisse wurden durch die polarimetrischen Messungen der Geschwindigkeitskonstanten bestätigt (s. Abb. 1 und Tab. 2).

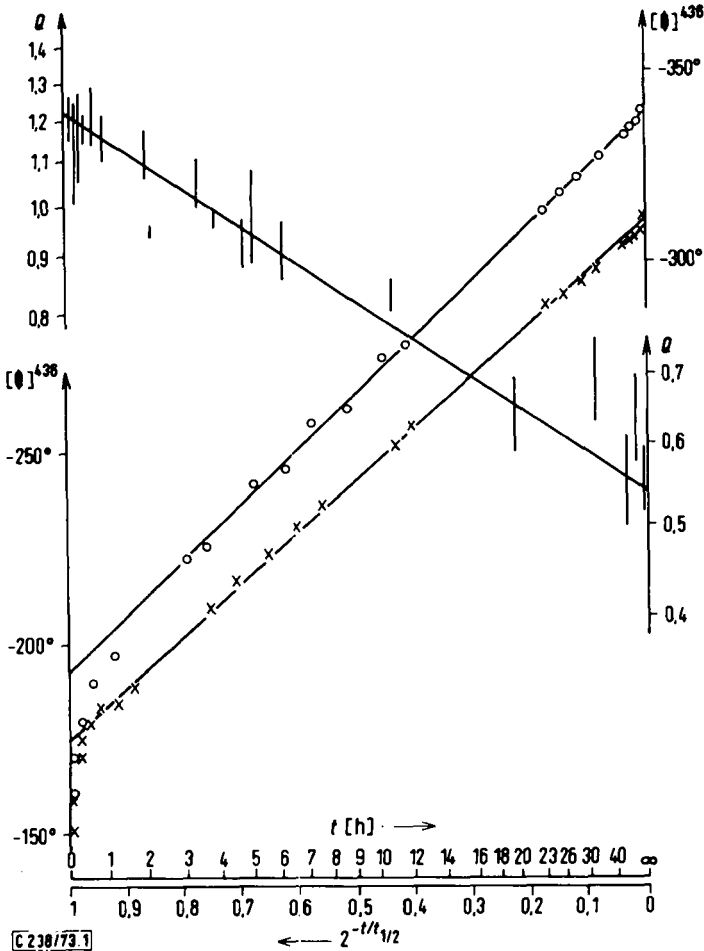


Abb. 1. Korrelation zwischen Q und $[\Phi]$ bei Cycloadditionen an **3a**. Reaktionen c+d mit Halbwertszeit $t_{1/2} = 9$ h; Diastereomerenverhältnis Q ; polarimetrische Messungen an **1** + **3a** bei verschiedenen Konzentrationen:

- $[1]_{t=0} = 0.35$ mol/Liter
 - × $[1]_{t=0} = 0.17$ mol/Liter
- } siehe Tab. 2

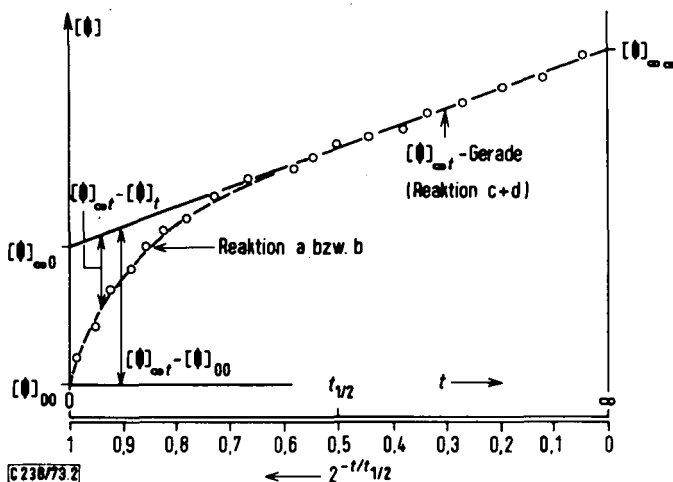


Abb. 2. Schema zur Auswertung der Drehwerte $[\Phi] =$ molarer Drehwert, $[\Phi]_{\infty 0}$ auf $t = 0$ für Reaktionen a/b und c+d extrapoliert, $[\Phi]_{\infty \infty}$ auf $t = \infty$ für Reaktionen a/b und c+d extrapoliert, $[\Phi]_{\infty 0}$ auf $t = \infty$ für Reaktion a/b (vollständiger Umsatz) und auf $t = 0$ für Reaktion c+d extrapoliert, $[\Phi]_{\infty t}$ Darstellung der Reaktion c+d. \circ angenommene Meßwerte

B. Polarimetrische Untersuchungen

Parallel zu diesen Versuchen wurde polarimetrisch die Veränderung des molaren Drehwinkels $[\Phi]_t^{\lambda}$ während der Cycloaddition von **2** an **3a–d** verfolgt. Die Meßwerte sind im experimentellen Teil aufgeführt (s. Abb. 4). Unter den Reaktionsbedingungen veränderte sich der Drehwert von **2** allein nur unwesentlich. Dies spricht dafür, daß Nebenreaktionen (Spaltung des *N*-Hydroxymethylamids **1** in Amid und Formaldehyd und die Bildung von Methylenebisamiden⁸⁾) gegenüber der eigentlichen Cycloaddition vernachlässigt werden konnten (s. Abb. 4, Kurven mit und ohne Olefinzusatz).

Die Messungen zeigen, daß die Reaktionen c+d und a bzw. b überlagert sind. Sie können separiert werden, wenn die Reaktionsgeschwindigkeiten deutlich verschieden sind (siehe Abschnitt C).

C. Korrelation zwischen Diastereomerenverhältnis Q und Drehwert $[\Phi]$

Da sowohl die NMR-spektroskopische und die polarimetrische Untersuchung den Reaktionsschritt c+d bei **4a** erfassen, sollten die Meßergebnisse beider Methoden korreliert werden können. Abb. 1 zeigt, daß sowohl die Diastereomerenverhältnisse Q als auch die Drehwerte $[\Phi]^{36}$ bei der Cycloaddition von **2** an **3a** durch Geraden darstellbar sind, wenn man als Abszisse eine exponentielle Zeitskala wählt, die der Halbwertszeit angeglichen ist. Damit war gezeigt, daß Reaktion c+d durch Kinetik 1. Ordnung sehr gut beschrieben wird.

Der Reaktionsschritt a bzw. b sollte sich nun aus dem Anfangsverhalten der polarimetrischen Meßkurven kinetisch errechnen lassen. Wie Abb. 2 zeigt, wurden die

Abweichungen der Meßpunkte von der Reaktion c+d darstellenden $[\Phi]_{\infty t}$ -Geraden in die kinetische Gleichung

$$\frac{dx}{dt} = k c_0 (1-x)(M-x)$$

mit dem Umsatz

$$x = 1 - \frac{c}{c_0} = 1 - \frac{[\Phi]_{\infty t} - [\Phi]_t}{[\Phi]_{\infty t} - [\Phi]_{00}}$$

eingesetzt (c bzw. c_0 ist die I-Konzentration bei t bzw. $t = 0$; M bedeutet das Molverhältnis der eingesetzten Reaktanden; $M = [3]/[1]$ für $t = 0$). Nach der graphischen Auswertung der integrierten Gleichung

$$k = t \frac{2.303}{c_0 (M-1)} \lg \frac{c/c_0 + (M-1)}{(c/c_0) M}$$

erhält man die in Tab. 2 enthaltenen Geschwindigkeitskonstanten k für mehrere p -substituierte α -Methylstyrole.

Diese Tabelle enthält auch die Halbwertszeiten $t_{1/2}$, die nach Abb. 2 der $[\Phi]_{\infty t}$ -Geraden entsprechen.

Tab. 2. Ergebnisse der polarimetrischen Messungen

Olefin	Anfangskonzentration in [mol/Liter]			Geschwindigkeits- konstante k [Liter/mol · h]	Halbwertszeit von (c+d) $t_{1/2}$ [h]
	1	3	H ₂ SO ₄		
ohne	0.1 0.077	— —	0.1 0.1	< 2 ^{a)}	— —
3a	0.35 0.17	0.525 0.255	0.44 0.21	28.5 ± 4 27.1 ± 1	9.0 ± 0.3
3b	0.083	0.083	0.10	9.4 ± 1	72 ± 10
3c	0.056	0.083	0.10	19.9 ± 1	17.2 ± 0.5
3d	0.17	0.255	0.43	8.4 ± 0.8 ^{b)}	8.7 ± 0.5
3e	0.08	0.12	0.10	80 ± 10 ^{b)}	0.63 ± 0.05
3f	0.2	0.3	0.25	18.5 ± 3 ^{c)}	

^{a)} Aus der Anfangssteigung abgeschätzte Nebenreaktionen.

^{b)} Siehe dazu Text unten.

^{c)} Nur UV-spektroskopisch gemessen.

Beim Versuch, die Geschwindigkeitskonstanten der Tab. 2 nach der Hammett-Gleichung zu korrelieren, wurde festgestellt, daß weder mit den σ_p - noch mit den σ_p^+ -Werten eine gute lineare Beziehung erhalten werden kann. Insbesondere sind die Werte für die Cycloadditionen an 3d und 3e zu klein. Aus UV-Messungen über das zeitliche Verschwinden von 3d und 3e bei der Cycloaddition in Abhängigkeit von der Säurekonzentration und aus NMR-Produktanalysen folgt, daß 3d und 3e unter den Reaktionsbedingungen bereits in nicht vernachlässigbarem Umfang mit den Essigsäureaddukten im Gleichgewicht stehen und damit teilweise der Cycloaddition entzogen werden¹²⁾. Nach Untersuchungen von *Deno* und Mitarbb. war ein solches Ver-

¹²⁾ R. R. Schmidt und A. R. Hoffmann, unveröffentlicht; Untersuchungen zur detaillierten Berücksichtigung dieser Nebenreaktion sind im Gange.

halten unter diesen Reaktionsbedingungen nicht zu erwarten¹³⁾. Wenn auch keine gute Korrelation der Geschwindigkeitskonstanten nach der Hammett-Gleichung möglich ist, so läßt sich doch sagen, daß die Reaktionskonstante ρ unter besonderer Berücksichtigung der Reaktionen mit **3a** – **c** für die Epimerisierung (Reaktionen **c** + **d**) negativer ist als für die Cycloaddition (Reaktion **a** bzw. **b**).

D. Diastereomerentrennung von **4a**, **g** und **h**; Äquilrierungsversuche

Um weitere Aussagen über die Bedeutung der Zwischenstufe **5** für diese Reaktionen zu erhalten, wurde das Diastereomerengemisch **4a*** mit Äther an wasserhaltigem Kieselgel direkt in die γ -Amidoalkohole (**p**)-**6a*** und (**n**)-**6a*** übergeführt und gleich-

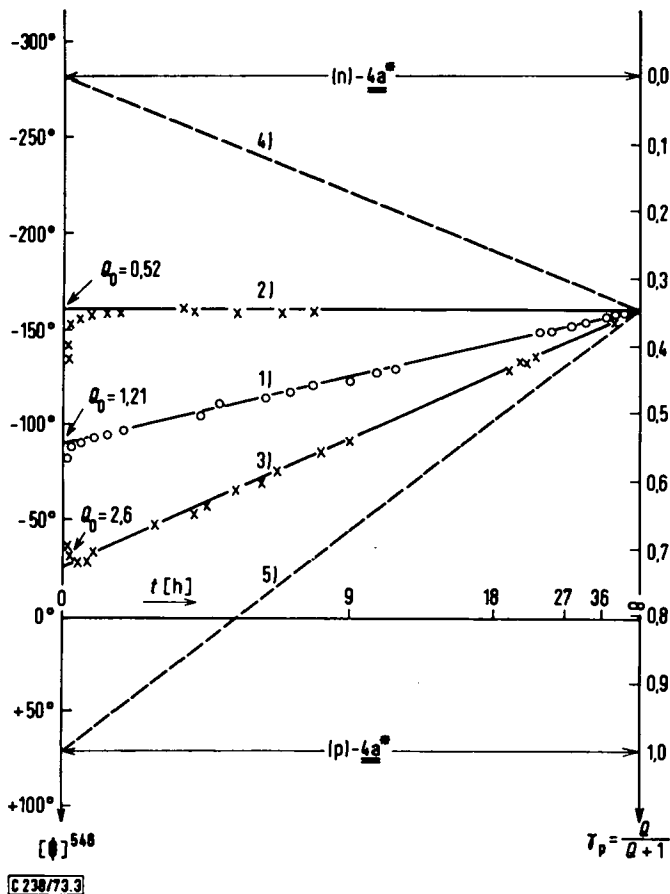
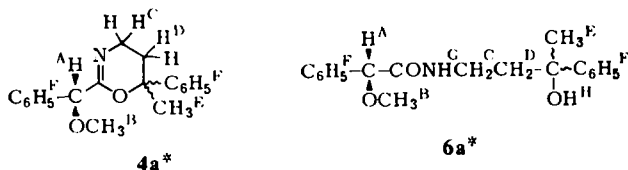


Abb. 3. Drehwerte bei der Bildung von **4a*** aus **1*** + **3a** (1) und aus (**p**)-**6a*** (2) bzw. (**n**)-**6a*** (3) in Eisessig/ H_2SO_4 . Die Kurven (4) bzw. (5) stellen den theoretischen Verlauf für spezifischen Rückseitenangriff dar, d.h. (**p**)-**6a*** \rightarrow (**n**)-**4a*** (4) bzw. (**n**)-**6a*** \rightarrow (**p**)-**4a*** (5); γ_p ist der Molenbruch von (**p**)-**4a***

¹³⁾ N. C. Deno, F. A. Kish und H. J. Peterson, J. Amer. Chem. Soc. **87**, 2157 (1965).

zeitig voneinander getrennt¹⁴⁾. Nach einem Näherungsverfahren nach *Brewster*^{15,16)} wurden die Diastereomeren (p)- und (n)-**4a*** bzw. -**6a*** eindeutig zugeordnet und soweit nicht experimentell ermittelt die molaren Drehwerte abgeschätzt (Tab. 3).

Die γ -Amidoalkohole (p)- und (n)-**6a*** wurden nun unter den Cycloadditionsbedingungen polarimetrisch und NMR-spektroskopisch untersucht. Es zeigte sich NMR-spektroskopisch, daß (p)- und (n)-**6a*** mit einer der Cycloaddition vergleichbaren Reaktionsgeschwindigkeit in die Oxazine **4a*** übergehen. Dabei entsteht aus (p)-**6a*** überwiegend (n)-**4a*** und aus (n)-**6a*** überwiegend (p)-**4a***. Die in Abb. 3 aufgeführte Anfangsänderung des molaren Drehwertes $[\Phi]$ (s. dazu auch Tab. 3) ist ein weiterer Hinweis dafür, daß die Oxazine **4*** aus **6*** formal unter überwiegender



Tab. 3. Physikalische Daten von **4a*** und **6a***

	4a*		6a*		
	(p)-	(n)-	(p)-	(n)-	
NMR (τ) ^{a)}	H ^A	5.18 (s)	5.25 (s)	5.48 (s)	5.65 (s)
	H ^B	6.55 (s)	6.59 (s)	6.70 (s)	6.76 (s)
	H ^C	6.8 (m)	6.8 (m)	6.8 (t)	6.8 (t)
	H ^D	8.0 (m)	8.0 (m)	7.9 (t)	7.9 (t)
	H ^E	8.54 (s)	8.55 (s)	8.45 (s)	8.46 (s)
	H ^F	2.3–3.2 (m)	2.3–3.2 (m)	2.4–2.8 (m)	2.4–2.8 (m)
	H ^G	—	—	2.9	2.9
	H ^H	—	—	7.0	7.0
$[\Phi]$ ^{546 b)}	+68°	–280°	–15°	–60°	

^{a)} In CDCl_3 mit TMS als innerem Standard.

^{b)} In Eisessig bei 30°C; $[\Phi]$ ⁵⁴⁶ wurde aus Berechnungen abgeschätzt, s. S. 88 dieser Arbeit.

Inversion am alkoholischen Chiralitätszentrum entstehen; das so in kinetisch gesteuerter Reaktion erhaltene Diastereomergemisch **4a*** epimerisiert entsprechend den polarimetrischen Untersuchungen (Abb. 3) mit der bereits bekannten Halbwertszeit von 9 h (s. Tab. 2 und Abb. 1) zum thermodynamisch stabilen Diastereomergemisch.

Aus diesen Ergebnissen folgt, daß die aus (p)- und (n)-**6a*** entstehenden Carbokationen (n)- und (p)-**5a*** einerseits eine Lebensdauer haben, die Rotationen um die C-5–C-6-Bindung erlaubt, daß sie andererseits aber mit vergleichbarer Geschwindigkeit zu den Oxazinen (p)- und (n)-**4a*** abreagieren. Die diastereomeren Carbokationen (n)- und (p)-**5a*** führen zum reziprok fast identischen diastereomeren Oxazingemisch

¹⁴⁾ Dabei erfolgt überwiegend Inversion am C-6 von **4a***.

¹⁵⁾ *J. H. Brewster*, *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 5475, 5483, 5493 (1959).

¹⁶⁾ *E. L. Eliel*, *Stereochemistry of the Carbon Compounds*, S. 110 ff., 398 ff., Mc Graw-Hill Book Co., New York 1962.

(n)- und (p)-**4a***, d. h. Q_0 (aus (p)-**5a***) $\approx Q_0^{-1}$ (aus (n)-**5a***); s. Abb. 3. Daher ist zumindest das Verhältnis der Energiebarrieren der Rotation und der Reaktion zum Oxazin nahezu identisch; vermutlich haben jedoch (n)- und (p)-**5a*** im wesentlichen identischen Energieinhalt¹⁷⁾.

Die thermodynamische Gleichgewichtseinstellung des Oxazingemisches aus (p)- und (n)-**4a*** über (p)- und (n)-**5a*** erfolgt über eine höhere Energiebarriere mit wesentlich geringerer Geschwindigkeit als die Rotation der Carbokationen **5a***. Diese Energiebarriere ist ausgehend von (p)-**4a*** und (n)-**4a*** nur unwesentlich verschieden, wie aus den praktisch identischen Halbwertszeiten abzuleiten ist. Die geringe Differenz der Grundzustandsenergie von (p)- und (n)-**4a*** (ΔG bei 298 K für (p)/(n)-**4a** = 0.4 kcal/mol) und der im wesentlichen identische Energieinhalt von (p)- und (n)-**5a*** lassen diesen experimentellen Befund erwarten.

Der Befund, daß bei den Kationen **5a** die Oxazinbildung und die Rotation mit vergleichbarer Geschwindigkeit ablaufen, sollte durch Cycloaddition von **2** an ein *cis*- und *trans*-Olefin überprüft werden, das sich von **3a** strukturell nur wenig unterscheidet. Es kam deshalb vor allem (*Z*)- und (*E*)- α,β -Dimethylstyrol (**3g, h**) in Betracht. Für den Fall, daß hier nicht nur eine stereospezifische *cis*-Addition erfolgte, war auch für die Cycloaddition mit **3a** ein gewisser Anteil an zweistufiger Cycloaddition (Reaktion b, d) über **5a** zu erwarten (s. Reaktionsschema 2).

Die NMR-spektroskopische Untersuchung der Cycloaddition von **2*** an **3g** und **h** zeigte, daß mit **3h** nur die Oxazine (p)- und (n)-**4h*** und mit **3g** die Oxazine (p)- und (n)-**4g*** mit einem Anteil von $67 \pm 5\%$ und außerdem die Oxazine (p)- und (n)-**4h*** mit einem Anteil von $33 \pm 5\%$ gebildet werden; die Eigenschaften dieser Verbindungen sind in Tab. 4 zusammengefaßt. D. h., **3h** liefert nur „*trans*“-Addukte, aber **3g** liefert „*cis*“- und „*trans*“-Addukte. Da unter den Reaktionsbedingungen **3g** und **h** nicht isomerisieren und außerdem die gebildeten Oxazingemische nach NMR-spektroskopischen Befunden keine weitergehende Epimerisierung erfahren, sollte die Cycloaddition in nicht unerheblichem Umfang über Carbokationen, also in 2 Stufen ablaufen (Reaktion b und d)¹⁹⁾.

Zur exakteren Überprüfung der möglichen Epimerisierung von **4g*** und **4h*** wurde versucht, das Diastereomergemisch aus (p)- und (n)-**4g***, -**h*** mit Äther an Kieselgel zu trennen. Dabei gelang jedoch nur eine Anreicherung der einzelnen Diastereomeren, weshalb eine Aufteilung in drei Fraktionen erfolgte (s. Tab. 4). Die NMR-spektroskopisch bestimmte Zusammensetzung ist Basis der Berechnung der molaren Drehwerte $[\Phi]_D$; ihnen liegt folgende Näherung zugrunde: Nach dem Superpositions-

¹⁷⁾ Die recht hohe Rotationsbarriere für das tertiäre Carbokation **5** ist vermutlich durch eine intramolekulare Solvatation zu erklären; die Solvatation erfolgt dabei durch Ionen-Dipolwechselwirkung mit der sterisch günstig angeordneten Carbonylgruppe. Dieses Carbokation geht beim Rotationsprozeß (Reaktion c) in ein energiereicheres, intramolekular nicht stabilisiertes Carbokation über¹⁸⁾.

¹⁸⁾ S. dazu R. A. Sneen, Accounts Chem. Res. **6**, 46 (1973), und dort zit. Lit.

¹⁹⁾ Dabei entstehen offensichtlich zunächst intramolekular nicht stabilisierte Carbokationen unterschiedlicher Konformation und verschiedenen Energieinhalts, die in rascher Reaktion, im Falle der Cycloaddition von **2*** an **3g** unter partieller Rotation, über **5g*** und **5h*** in **4g*** und **4h*** übergehen¹⁷⁾.

Tab. 4. Cycloaddukte bei der Addition von 2* an 3g und 3h

Substanz	Konfiguration und Drehsinn an			NMR (τ) ^{a)}		Zusammensetzung der Fraktionen in %			[Φ] ^{546 b)}
	R	C-5	C-6	5-CH ₃	6-CH ₃	I	II	III	
(n)-4h	(R) (-)	(S) (-)	(S) (-)	9.19	8.58	40	18	20	-486°
(p)-4h	(R) (-)	(R) (+)	(R) (+)	9.23	8.63	25	35	10	+432°
(n)-4g	(R) (-)	(S) (-)	(R) (+)	9.42	8.52	35	40	25	-390°
(p)-4g	(R) (-)	(R) (+)	(S) (-)	9.44	8.55	0	7	45	-336°

^{a)} In CDCl₃, mit TMS als innerem Standard.

^{b)} Berechnet aus den Beiträgen der Chiralitätszentren [Φ]_R = -27°, [Φ]_{C-6} = +41°, [Φ]_{C-5} = +48°.

prinzip^{15,16)} setzt sich der molare Drehwert [Φ] eines Diastereomeren *i* im wesentlichen aus den Beiträgen [Φ]_{*j*} der Chiralitätszentren *j* zusammen; nimmt man die Beiträge eines Zentrums in Epimeren dem Betrage nach gleich an, die sich linear zum Gesamtdrehwert addieren, so muß gelten:

$$[\Phi]_i = \sum_j d_{ji} [\Phi]_j$$

Dabei ist d_{ji} entweder +1 oder -1, je nach Konfiguration des Zentrums *j* im Diastereomeren *i* ((*R*) $\hat{=}$ +1, (*S*) $\hat{=}$ -1). Enthält die Fraktion *k* das Diastereomere *i* mit der Konzentration c_{ik} , so erhält man für den meßbaren Gesamtdrehwert [Φ]_{*k*} einer Fraktion:

$$[\Phi]_k = \sum_i c_{ik} \sum_j d_{ji} [\Phi]_j$$

Da diese Produktsumme kommutativ ist, ergibt sich daraus

$$[\Phi]_k = \sum_j [\Phi]_j \sum_i d_{ji} c_{ik}$$

Mit drei Meßwerten (der drei Fraktionen) läßt sich ein Gleichungssystem von drei Gleichungen mit den drei Unbekannten [Φ]_{*j*} aufstellen, deren Lösung Tab. 4 enthält. Diese drei Fraktionen wurden nun den Bedingungen der Cycloaddition unterworfen und dabei im Beobachtungszeitraum von 6 min bis 24 d polarimetrisch keine Veränderung festgestellt, so daß eine thermodynamische Äquilibration ausgeschlossen werden kann.

E. Diskussion

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden durch die Reaktionsschemata 1 und 2 wiedergegeben, d. h. bei der Cycloaddition von 2 an α -Methylstyrole 3 müssen beide Reaktionswege (a und b/d) berücksichtigt werden.

Die recht geringe Beeinflussung der Cycloadditionsgeschwindigkeit durch *p*-Substituenten im Phenylring ist ein Hinweis, daß insbesondere bei der Addition an 3a - c, f die Synchronreaktion in erheblichem Umfang beteiligt ist. Die Ergebnisse bei 3g und h sprechen dafür, daß hier (und noch mehr bei 3d, e) der zweistufige Verlauf dominiert.

Aus den Untersuchungen über die Geometrie des Übergangszustandes⁶⁾ folgt, daß für die Synchronreaktion (a) ein den *Woodward-Hoffmann-Regeln* entsprechender energetisch günstiger [$\pi_4_s + \pi_2_s$]-Übergangszustand die Verhältnisse gut wiedergibt. Danach beeinflussen Substituenten an der Position 6 von **4** das Diastereomerenverhältnis infolge der räumlichen Nähe von induzierendem und induziertem Chiralitätszentrum stark, während Substituenten an der Position 5 keinen oder allenfalls einen geringen Einfluß haben. Das α -Methylstyrol (**3a**) fügt sich gut in diese Untersuchungen ein. Vergleicht man den Wert von $Q_0 = 1.22$ der kinetisch gesteuerten Cycloaddition mit dem bei der Addition von **2** an Styrol erhaltenen Wert von $Q_0 = 1.8$ mit Hilfe des *Ruch-Ugischen* stereochemischen Strukturmodells²⁰⁾, so zeigt sich eine sehr gute Übereinstimmung. Denn mit $\lambda_H = 0$, $\lambda_{CH_3} = 1.0$ und $\lambda_{C_6H_5} = 1.60$ ²¹⁾ ergibt sich

$$\frac{\lg Q_0 (\text{Styrol})}{\lg Q_0 (\alpha\text{-Methylstyrol})} = \frac{0.25}{0.08} \approx \frac{1.60}{0.60} = \frac{\lambda_{C_6H_5} - \lambda_H}{\lambda_{C_6H_5} - \lambda_{CH_3}}$$

Die zweistufige Cycloaddition führt zunächst zu einem Carbokation^{17,19)}. Der Übergangszustand dieser kinetisch gesteuerten Reaktion ist sterisch weniger geordnet und wird von Substituenten der Atome C-5 und C-6 vermutlich in gleichem Maße beeinflusst. Diese Substituenten sind jedoch vom induzierenden Zentrum relativ weit entfernt, so daß das Diastereomeren-Verhältnis Q_0 , für den Fall, daß sich an Reaktion b ein rascher Ringschluß (Reaktion d) ohne Rotation um die C-5—C-6-Bindung (Reaktion c) anschließt, ungefähr 1, also kleiner als beim α -Methylstyrol, sein sollte. Dies ist bei der Cycloaddition an **3h** verwirklicht; Q_0 beträgt 1.08.

Im Falle einer Rotation um die C-5—C-6-Bindung sollte bei großer Lebensdauer von **5** das thermodynamisch stabilste Produktgemisch direkt entstehen. Bei sehr geringer Lebensdauer von **5** entsteht durch den Nachbargruppen-Effekt in einer raschen Abfangreaktion (Reaktion d) mit der sterisch günstig angeordneten Carbonylgruppe das Oxazin **4**. Dies ist bei der Cycloaddition an **3g** verwirklicht; obwohl das tertiäre Carbokation (p)- und (n)-**5g** Zwischenstufe ist, ist die Abfangreaktion so rasch, daß über (n)- und (p)-**5h** keine Äquilibrierung erfolgt.

Aus der Tatsache, daß bei der Cycloaddition an **3h** keine Rotation beobachtet wird, folgt, daß das intermediär entstehende Carbokation^{17,19)} energieärmer ist als bei der Cycloaddition an **3g**. Außerdem ist bei **5g** und **5h** die Rotationsbarriere aus sterischen Gründen höher als bei **5a**, die unter den gleichen Bedingungen mit $t_{1/2} = 9$ h das thermodynamisch stabilste Produktgemisch herbeiführen²²⁾. Die geringe

20) 20a) *I. Ugi, Z. Naturforsch.* **20b**, 405 (1965). — 20b) *E. Ruch und I. Ugi, Theor. Chim. Acta* **4**, 287 (1966). — 20c) *E. Anders, E. Ruch und I. Ugi, Angew. Chem.* **85**, 16 (1973); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **12**, 25 (1973).

21) Mit $\lambda_{C_6H_5} = 1.23$ ^{20a)} könnte Q_0 (α -Methylstyrol) sogar etwas kleiner sein (≈ 1.15), ohne die Schlußfolgerung zugunsten eines überwiegenden Synchronprozesses in Frage zu stellen.

22) Versuche, aus Abfangreaktionen des Carbokations **5** Aussagen zum Reaktionsverlauf der Cycloaddition zu erhalten⁹⁾, sind wegen der nachträglichen Ringöffnung und der raschen intramolekularen Cyclisierung zu einem Sechsring praktisch gegenstandslos; s. dazu l. c. 10).

Lebensdauer der tertiären Carbokationen **5** läßt für die Cycloaddition an elektronenärmere Olefine nur eine konzertierte²³⁾ Bildung der σ -Bindungen zum Cycloaddukt zu³⁾.

Experimenteller Teil

Die NMR-Messungen wurden mit einem Varian-A-60-Spektrometer in CDCl_3 mit Tetramethylsilan als innerem Standard durchgeführt; chemische Verschiebungen in τ -Werten. Als Polarimeter diente das LEP A 1 der Firma Carl Zeiss; Küvettenlänge 0.5 oder 1 dm. — Für die UV-Messungen wurde ein Cary-Recording-Spektrometer (Modell 14PM-50 der Firma Applied Phys. Corps.) verwendet. — Die IR-Spektren wurden mit dem Gitterspektrometer Perkin-Elmer Nr. 457 in flüssig kapillarer Schicht aufgenommen.

N-Hydroxymethyl- α -methoxy-phenylessigsäureamid [(\pm)-**1** und (*R*)(-)-**1**]: Diese Verbindungen wurden nach bekannten Verfahren dargestellt^{24,25)}. Ihre bislang nicht beschriebenen Daten sind: Schmp.: von (\pm)-**1** 91°C, von (*R*)(-)-**1** 94°C. — ¹H-NMR (CDCl_3): $\tau = 2.3$ (t, quadrupolverbreitert, NH), 2.65 (s, C_6H_5), 5.30 (d, $J = 6.6$ Hz, CH_2), 5.40 (s, CH), 4.20 (s, OH), 6.69 (s, OCH_3).

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (195.2) Ber. C 61.52 H 6.71 N 7.18

(\pm)-**1** Gef. C 61.54 H 6.70 N 7.10

(*R*)(-)-**1** Gef. C 61.48 H 6.68 N 6.96

Allgemeine Reaktionsbedingungen zur Darstellung 5,6-substituierter 5,6-Dihydro-4H-1,3-oxazine 4: Die Reaktanden **1** bzw. **1*** (1 Moläquiv.) und **3** (1.5 Moläquiv.) wurden mit 1.25 Moläquiv. H_2SO_4 (als 0.3 M Lösung in Eisessig) möglichst schnell vermischt und bei 30°C im Thermostat zur Reaktion gebracht (Ausnahmen, s. Tab. 2).

NMR-Spektroskopische Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses Q: Nach der Zeit *t* wurde die Reaktion durch Einrühren in eine eisgekühlte Mischung aus wäbr. Natronlauge (10% Überschub, bezogen auf die zu neutralisierende Schwefelsäure-Essigsäure) und Chloroform abgestoppt. Nach Trocknung der organischen Phase mit K_2CO_3 wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abgezogen. NMR-Spektroskopisch ergibt sich das Diastereomeren-Verhältnis *Q* als Quotient der Integrale über den Signalen bei $\tau = 5.17$ ((p)-**4**) und bei $\tau = 5.30$ ((n)-**4**). Meßwerte siehe Tab. 1 und Abb. 1.

Struktur von 4: Ein nach dieser Methode isoliertes Gemisch der beiden diastereomeren 2-(α -Methoxybenzyl)-6-methyl-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazine **4a** wurde durch Destillation gereinigt. Ausb. 85%, Sdp. 137°C/0.05 Torr.

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (295.4) Ber. C 77.26 H 7.17 N 4.77 Gef. C 77.08 H 7.07 N 4.49

NMR-Spektroskopisch stimmt diese Probe mit den in den Rohprodukten zu identifizierenden Oxazinen **4a** überein.

Die Oxazine **4b–g** wurden nicht durch Destillation gereinigt; ihre NMR-Daten (s. Tab. 3) beweisen aber vollständig die analoge Struktur. IR-Spektren von **4a** siehe unten.

²³⁾ Die Reaktion ist bindings- oder orbital-konzentriert, jedoch nicht energetisch konzentriert, s. dazu *J. E. Baldwin*, Fortschr. Chem. Forsch. **15**, 300 (1970); *A. H. Andrist*, J. Org. Chem. **38**, 1772 (1973).

²⁴⁾ *H. Hellmann*, Angew. Chem. **69**, 463 (1957).

²⁵⁾ Optisch aktives (*R*)(-)-*O*-Methylmandelsäureamid wurde nach *A. McKenzie*, J. Chem. Soc. **75**, 753 (1899), hergestellt.

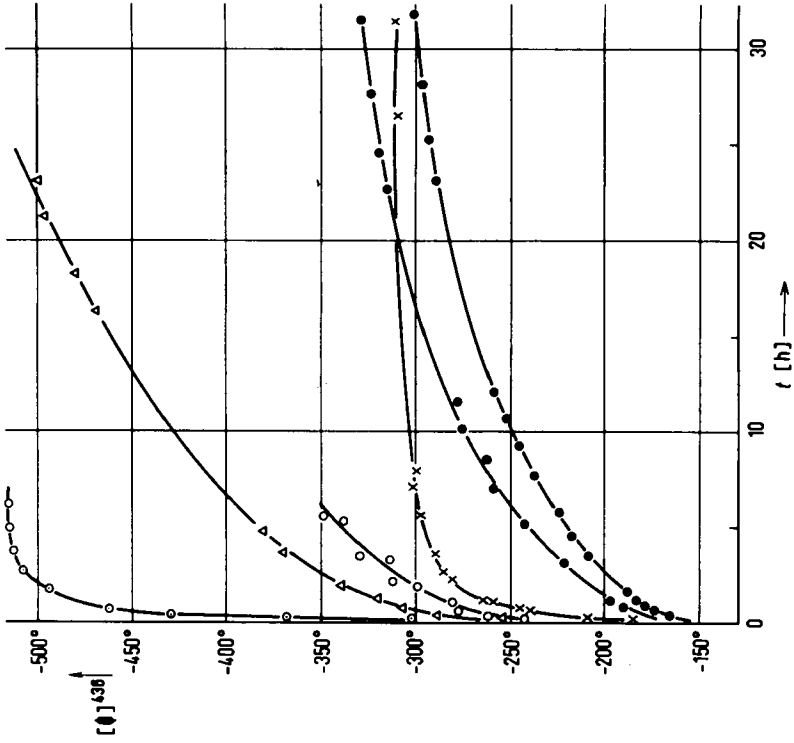
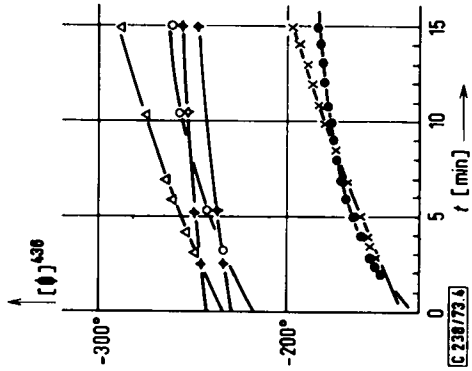


Abb. 4. Zeitlicher Verlauf der molaren Drehwerte $[\alpha]_{D20}^{20}$.

- ◇ 1* in H₂SO₄/Eisessig ohne Olefin
- 1* in H₂SO₄/Eisessig + 3a
- 1* in H₂SO₄/Eisessig + 3b
- △ 1* in H₂SO₄/Eisessig + 3c
- × 1* in H₂SO₄/Eisessig + 3d
- 1* in H₂SO₄/Eisessig + 3e



C 238/75.4

Polarimetrische Messungen: Die Drehwerte der Reaktionslösungen wurden direkt nach Vermischen polarimetrisch bei 30°C verfolgt. Dabei ergaben sich die in Abb. 4 eingezeichneten Meßkurven der molaren Drehwerte $[\Phi]^{436}$.

Auswertung siehe Tab. 2 und Abb. 2. Die Meßwerte an 6 zeigt Abb. 3.

UV-Spektroskopische Messungen: Nach Entnahme kleiner Proben eines Ansatzes wurde die Reaktion durch Verdünnen mit Äther/Äthanol (10:1) auf das 2000fache Volumen abgestoppt. Der übriggebliebene Olefingehalt konnte anhand des UV-Spektrums zwischen 230 und 260 nm ($\lambda_{\max} = 238-240$ nm) bestimmt werden. Bei Vergleichsmessungen mit den Olefinen allein zeigte sich insbesondere bei 3d und 3e, daß die Reaktion zu den entsprechenden Essigsäureaddukten dieser Olefine mit der Cycloaddition konkurriert.

Chromatographische Trennungen von 6a* und 4g*/h*: Die Reinigung der nach der üblichen Methode (s.o.) erhaltenen Rohprodukte 4a* bzw. 4g*/h* von Nebenprodukten erfolgte durch präparative Dickschichtchromatographie (Adsorbens: Kieselgel der Schichtdicke 2 mm; Plattengröße: 20 × 20 cm) mit wasserfreiem Äther als Laufmittel.

Die Auftrennung der Diastereomeren gelang an Kieselgel (Machery u. Nagel, Korngröße 0.05–0.2 mm; Säule 900 × 13 mm) mit Äther als Laufmittel. Im Falle von 4a* erhielt man durch Wasserzusatz direkt die getrennten diastereomeren (αR)-N-[(3RS)-3-Hydroxy-3-phenylbutyl]- α -methoxy-phenylessigsäureamide 6a.

$C_{19}H_{23}NO_3$ (313.4) Ber. C 72.87 H 7.40 N 4.47
 (p)-6a* Gef. C 72.99 H 7.28 N 4.65
 (n)-6a* Gef. C 72.97 H 7.25 N 4.50

Zur Struktursicherung von 6a diente der Vergleich der IR-Spektren von 4a, 6a, 1 und den Werten ähnlicher 5,6-Dihydro-4H-1,3-oxazine²⁶⁾; siehe Tab. 5.

Tab. 5. IR-Spektren von 4a, 6a, 1 und literaturbekannte Daten²⁰⁾ (in cm^{-1})

4a	6a	1	nach l. c. ²⁶⁾	Zuordnung
3600–3100 (w)	3600–3100 (s)	3600–3100 (s)		NH/OH
3100–2800 (s)	3100–2800 (m)	3100–2800 (w)		CH
1670 (ss)	1655 (ss)	1655 (ss)	1664/1667	C=N– oder $\begin{array}{l} \diagup \\ C=O \\ \diagdown \end{array}$
—	1525 (s)	1521 (s)	—	$\begin{array}{l} O \\ \parallel \\ -C- \\ \diagdown \\ NH- \end{array}$
1255 (s)	1255 (w)	—	1235/1250	Gerüst- schwingungen
1197 (m)	1197 (w)	—	1210/1178	
1100 (ss)	1100 (s)	—	1050/1125	

²⁶⁾ Banden von 2-Methyl-6-phenyl- und 2,6,6-Trimethyl-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazinen s. l. c.⁹⁾.