

Selektivitäten bei Photoadditionen an multifunktionelle Coffein-Derivate

Gerd Kaupp* und Ernst Ringer

Fachbereich Chemie – Organische Chemie I – der Universität Oldenburg,
Postfach 2503, D-2900 Oldenburg

Eingegangen am 5. Juni 1990

Key Words: Photoadditions / Caffeine derivatives / Calculations, AM1 / Diradicals / Propellanes

Selectivities in Photoadditions with Multifunctional Caffeine Derivatives

Electronically excited stilbene (**21***), 4,4'-dichlorostilbene (**1***), and 4,4'-dimethoxystilbene (**18***) are trapped by caffeine derivatives **2**, **13**, or **22** with variable results. While **1*** and **2** react predominantly at the imino double bond (substitutive and fragmentating additions), **1*** or **18*** and **13** produce mostly propellanes by [2 + 2] photocycloaddition, which hydrolyze or may be hydrolyzed. **21*** and the relatively electron-poor com-

pound **22** produce mostly propellanes, which always show a preponderance of the *syn*-10,*anti*-11 stereoisomers. These selectivities as well as the competition with reactions at the imino double bonds are rationalized on the basis of diradical mechanisms with the aid of semiempirical AM1 calculations. Earlier results on closely related transformations are also discussed.

Photoadditionen an multifunktionelle Substrate führen zu einer Vielzahl von Produkten und Reaktionstypen¹. Polare Substituenten sorgen in der Regel im Sinne der Reaktivitätseffekte bei Diradikal ↔ Zwitterion-Mechanismen für Selektivitätserhöhung². Wir berichten nun über weitere Anwendungen dieses Konzepts mit dem Ziel, die Selektivitäten in Richtung auf Substitution mit Fragmentierung bzw. in Richtung auf die Bildung sterisch gehinderter [4.3.2]-Propellane zu lenken.

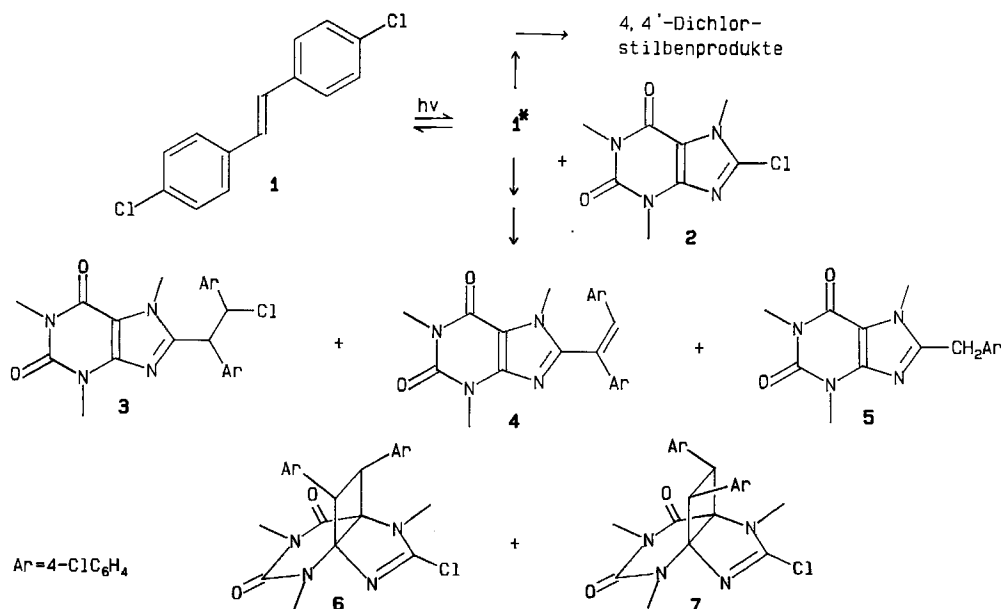
Umsetzung von 4,4'-Dichlorstilben (**1***) mit 8-Chlorcoffein (**2**)

Wenn elektronisch angeregtes Stilben von 8-Chlorcoffein (**2**) abgefangen wird, so erhält man wenig selektiv Substitutions- und Cyclo-Addukte (Propellane) sowie Substitutionsfolgeprodukte². Die entsprechende Reaktion mit 4,4'-

Dichlorstilben (**1***) sollte wie dort zu isomeren Diradikalzwischenprodukten führen, jedoch war zu erwarten, daß durch den Chlor-Substituenten Fragmentierungen der Diradikale gefördert werden, die bei der Stilben-Reaktion nicht beobachtet wurden.

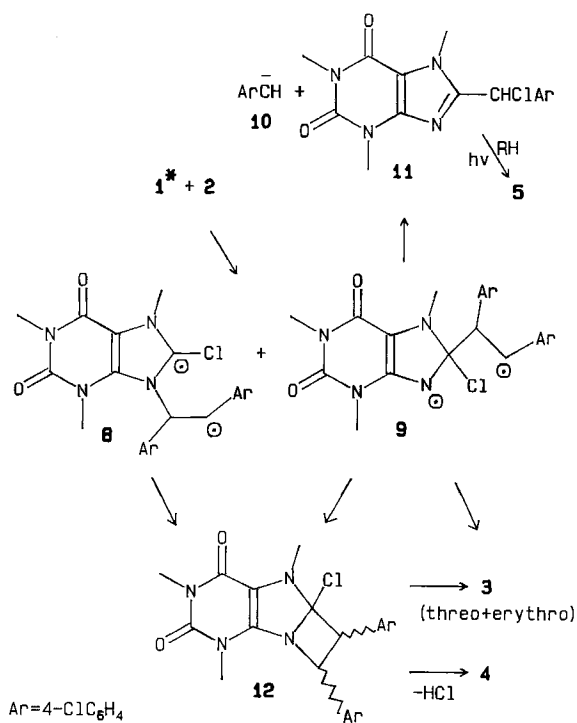
Die selektive Belichtung von **1** in Gegenwart von überschüssigem **2** führt zu den Verbindungen **3** (*threo/erythro* = 14%/8%), **4** (12%), **5** (6%), **6** (2%) und **7** (0.5%) neben nur aus **1** gebildeten Photolyseprodukten (32%).

In wiederum verhältnismäßig ineffektiven Abfangreaktionen sind die Propellan-Ausbeuten (**6**, **7**) noch geringer als bei der analogen Stilben-Reaktion (dort 5% und 3.5%)². Das Schwergewicht der Ausbeuten liegt bei den in Position 8 substituierten Coffein-Derivaten, wozu auch das Fragmentierungsprodukt **5** gehört. Ein analoges Derivat **5** (Ar = Ph) aus Stilben und **2** konnte nicht nachgewiesen werden².



Die Konstitution der Produkte ergibt sich aus den analytischen und spektroskopischen Daten und durch Vergleich mit den entsprechenden, auch stereochemisch zugeordneten Produkten in Lit.^{1,2} Die Übereinstimmung von chemischen Verschiebungen, Kopplungskonstanten (¹H-NMR) und Fragmentierungsmustern (MS) sind so gut, daß wiederum eindeutige Zuordnungen gelingen (s. Exp. Teil). Eine einleuchtende Erklärung für diese Selektivitätsänderung gegenüber den Photoadditionen von Stilben an **2** liefert eine mechanistische Betrachtung auf der Grundlage des vielfach bewährten Diradikalkonzepts³.

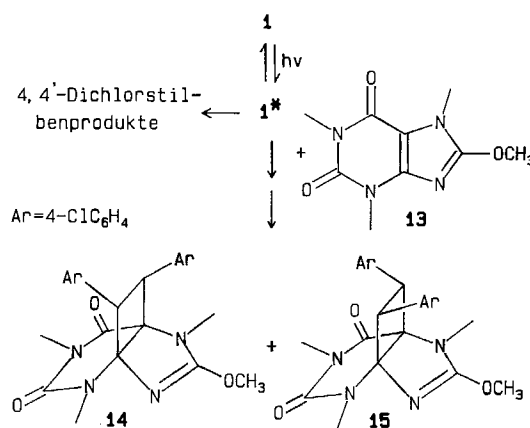
Die kurzlebigen produktbildenden Diradikale **8** und **9** sind vermutlich Zwischenprodukte für das Azetidin **12**. Dieses überlebt die Photolyse, denn das photolabile **4** entsteht erst bei der Aufarbeitung^{2,4}. Es wird nach der Chromatographie (*Z*)-**4** (kürzerwellige Absorption) isoliert. Dieses würde unter den Photolysebedingungen nicht überleben (s. Exp. Teil). Für **3** besteht die Möglichkeit der Bildung aus **12** bei der Aufarbeitung durch Umlagerung^{2,4}, aber auch aus **9** durch 1,3-Chlor-Wanderung, so wie das schon für die analoge Stilben-Reaktion (Ar = Ph) erschlossen wurde². Im Unterschied zu dort begünstigt jetzt aber das Arylchlor-Atom in **9** die Abspaltung von 4-Chlorphenylcarben (**10**), so daß vermutlich unter 1,2-Chlor-Wanderung **11** entsteht, das dann offenbar unter Mitwirkung des Solvens zu **5** photolysiert. Die auffällige Begünstigung der Fragmentierung (Abspaltung von **10**) durch den Arylchlor-Substituenten hat Parallelen beim Zerfall *para*-substituierter Diphenyldiazomethane. Dort führt die Chlor-Substitution ungefähr zu einer Verdopplung der Reaktionsgeschwindigkeit gegenüber dem Stammsystem⁵. Eine derartige Begünstigung der 4-Chlorphenylcarben-Bildung (gegenüber einer Phenylcarben-Bildung im nicht substituierten Fall²) sollte auch bei **9** (oder von **9** abgeleiteten weiteren Intermediaten) gelten, so daß



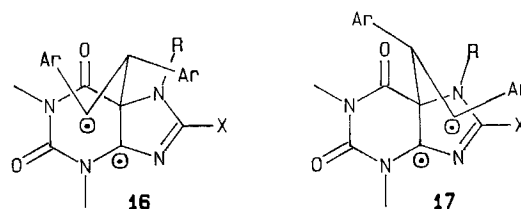
die experimentellen Ergebnisse auf der Grundlage des Diradikalmechanismus verstanden werden.

Umsetzung von **1*** mit **13**

Obwohl die Neigung zur [4.3.2]Propellan-Bildung von 4,4'-Dichlorstilben offenbar geringer ist als die von Stilben (s.o.), war zu erwarten, daß das elektronenreiche 8-Methoxycoffein (**13**) wie früher² nur die Propellane **14** und **15** in guten Ausbeuten liefert, weil die elektrostatischen Effekte bei der Bildung der entsprechenden Diradikale besonders günstig sind. Auch dieser Test auf das Diradikalkonzept war erfolgreich. Man erhält neben 17% „4,4'-Dichlorstilben-Produkten“ 68% **14** und 12% **15**, deren Identität und Stereochemie aus ihrer Photocycloreversion (s. Exp. Teil) und dem spektroskopischen Vergleich (¹H-NMR, MS) mit den nahe verwandten stereoisomeren Propellanen in Lit.^{1,2} zweifelsfrei erschlossen wird (s. Tab. 2, Exp. Teil).



Im Gegensatz zur Photoreaktion von Stilben mit **13**, bei der die Propellane **14** und **15** (Ar = Ph) wenig selektiv (53% und 36%) gebildet werden, überwiegt jetzt das Stereoisomer **14** deutlich (Verhältnis 5.7:1.0). Eine Erklärung für die selektivitätserhöhende Wirkung der Chlor-Substituenten gelingt wieder auf der Grundlage des Diradikalmechanismus. Wie in Lit.² ausgeführt, haben die Diradikale **16** und **17** (Primärangriff an C-5) elektrostatische Vorteile bei der Bildung (AM1-Rechnungen s. Tab. 1) gegenüber Diradikalen aus denkbaren Primärangriffen an C-4 von **13**.

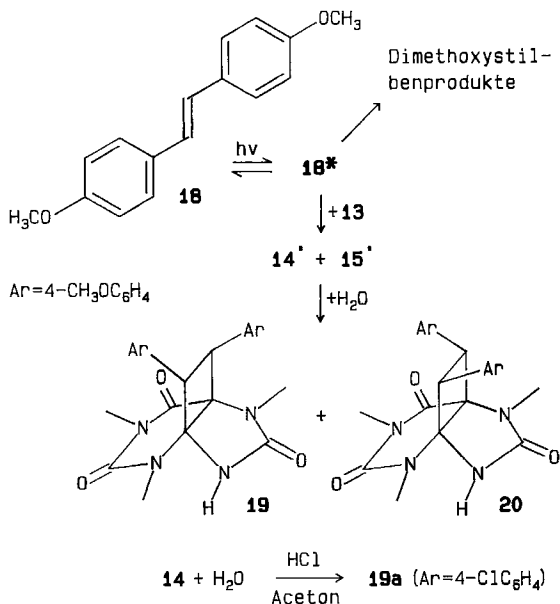


Der experimentell beobachtete Trend wird auf dieser Grundlage auch im direkten Vergleich vollständig optimierter AM1-UHF-Rechnungen ablesbar. So sind die Energiedifferenzen der zu **14** und **15** führenden reaktiven Diradikale (vgl. Abb. 1) größer ($\Delta E = -1.5$ kcal/mol) als bei der Stilben-Reaktion ($\Delta E = -1.1$ kcal/mol). Zusätzlich wird für Ar = Ph der Ringschluß zu **15** stärker elektrostatisch gefördert (Ladungsdifferenz an den beiden Radikalzen-

tren 0.085 e.u.) als der zu **14** (0.073) oder bei Ar = 4-Chlorphenyl, wo die entsprechenden Werte zu 0.079 sowie 0.069 berechnet werden. Dies alles sollte die Bildung von **15** (Ar = Ph) fördern und damit die Selektivität für **14** (Ar = Ph) mindern.

Umsetzung von **18*** mit **13**

Die Umsetzung des elektronenreichen angeregten 4,4'-Dimethoxystilben mit 8-Methoxycoffein (**13**) muß den elektrostatischen Effekten entsprechend schwieriger sein als die Reaktionen der vorausgegangenen Abschnitte. Neben 47% „4,4'-Dimethoxystilben-Produkten“ erhält man tatsächlich ein Vielkomponentengemisch, in dem nur zwei Reaktionsprodukte in nennenswerten Ausbeuten vorkommen. Diesen müssen die Konstitutionen **14'** und **15'** (Ar = Anisyl) zugeteilt werden, da nach der Aufarbeitung und der Chromatographie deren Hydrolyseprodukte **19** (21%) und **20** (4%) erhalten werden.

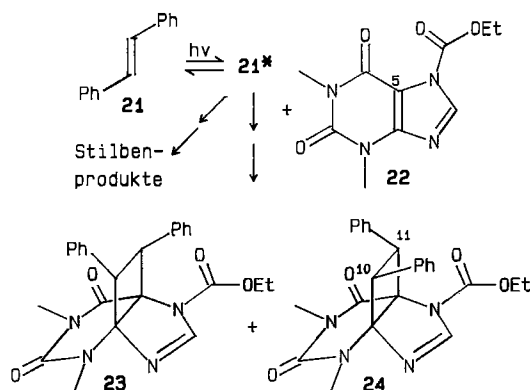


Konstitution und Stereochemie der hydrolysierten Propellane ergibt sich wieder aus dem Photolyseverhalten (s. Exp. Teil), dem ¹H-NMR-Spektrenvergleich mit **14** sowie **15** (Ar = 4-Chlorphenyl), den Massen-, ¹³C-NMR- und IR-Spektren (s. Exp. Teil und Tab. 2).

Bei den [4.3.2]Propellanen **19** und **20** wird wieder eine hohe Selektivität zugunsten von **14'**/**19** gefunden, so wie sich das aus AM1-UHF-Rechnungen (s.u.) herleiten läßt. Die Gründe für die erhöhte Hydrolyseanfälligkeit der Anisyl- gegenüber den stabilen 4-Chlorphenyl-Derivaten dürften kaum in sterischen oder elektronischen Effekten der Anisyl-Gruppen zu suchen sein. Vielmehr ist anzunehmen, daß **14'** und **15'** (Ar = Anisyl) wegen der zusätzlichen Methoxy-Gruppen stärker hydratisiert sind und daher leichter hydrolysieren als die 4-Chlorphenyl-Derivate. Die Hydrolyse von **14** (Ar = 4-Chlorphenyl) zu **19a** (Ar = 4-Chlorphenyl) verläuft in Aceton erst nach Zusatz von Katalysatoren wie verdünnte Salzsäure bei Raumtemperatur (s. Exp. Teil).

Umsetzung von **21*** mit **22**

Es war zu untersuchen, wie sich an Elektronen verarmte Coffeine als Abfänger für elektronisch angeregtes Stilben (**21***) verhalten. Dazu wurde das ausreichend lösliche 7-Ethoxycarbonyltheophyllin⁶⁾ (**22**) eingesetzt. Da schon Coffein ein mäßig wirksamer Abfänger ist¹⁾, ist eine noch langsamere Reaktion zu erwarten. Das Zentrum 5 in **22** hat nach AM1-Rechnungen (s. Tab. 1) auch hier die höchste negative Ladungsdichte. Die Reaktion sollte demnach bevorzugt zu Propellanen führen. Neben 57% an „Stilben-Produkten“ werden **23** und **24** mit 23% und 6% Anteil gebildet. Daneben gibt es Spuren von Theophyllin und Benzaldehyd sowie die Aufarbeitung nicht „überlebende“ Nebenprodukte in geringen Mengen.



Wieder werden die Erwartungen des Diradikalmechanismus bestätigt. Die Begünstigung von **23** hat ihren Grund in einer deutlichen energetischen Bevorzugung der geometrisch optimierten reaktiven Konformation von **16** (X = H, R = CO₂Et) gegenüber der reaktiven Konformation von **17** (X = H, R = CO₂Et) (vgl. Abb. 1), die nach AM1-UHF-Rechnungen 1.5 kcal/mol beträgt und alle sterischen sowie elektronischen Effekte berücksichtigt. Die Konstitution der Propellane ergibt sich wieder aus deren Photolyseverhalten, den analytischen und den spektroskopischen Daten (s. Exp. Teil, Tab. 2).

Anmerkungen

Der Erfolg der vielfach kinetisch und spektroskopisch abgeleiteten Diradikalmechanismen bei photochemischen [2 + 2]-Cycloadditionen^{3,7)} läßt sich mit den hier beschriebenen Ergebnissen fortsetzen. Der synthetische Nutzen besteht in der zutreffenden Vorhersage von Selektivitätstrends in multifunktionellen Systemen.

In keiner der reaktiven Kombinationen von Stilbenen und Coffeinen dieser und der früheren^{1,2)} Arbeiten sind unter den Bedingungen der Photolysen charge-transfer-Komplexe UV-spektroskopisch nachweisbar und ebensowenig beobachtet man die Photoreaktion störende Exciplexbildung anhand intensitätsschwacher Emissionen⁸⁾. Damit sind Vororientierungen als Grund für die beobachteten Selektivitäten unwahrscheinlich. Beim Diradikalmechanismus sind neben sterischen hauptsächlich elektrostatische Effekte im Primärschritt entscheidend. In den vorliegenden Fällen gibt es we-

gen der weit von den Reaktionszentren entfernten Substituenten keine ausgeprägten Variationen in den sterischen Effekten, aber immer die Notwendigkeit, die sterisch ungünstige Propellan-Bildung aus Coffein und elektronisch angeregtem Stilben durch elektrostatische Effekte zweistufig zu überspielen. In dieser Situation sind die Stabilitäten der Diradikale auch bei deren photochemischer Entstehung ein Maß für die Stereoselektivitäten.

Elektronisch angeregte Stilbene suchen bekanntlich elektronenreiche Zentren^{3,9)}. Diese lassen sich besonders einfach und zuverlässig mit Hilfe semiempirischer Rechnungen aufspüren. So zeigt Tab. 1, daß die negative Ladungsdichte in Position 5 aller vier Coffein-Derivate überwiegt. Im Zusammenspiel der sterischen und elektrostatischen Effekte werden Reaktionen an der zentralen und an der Imino-Doppelbindung stattfinden. Bei Coffein¹⁾ und **2**²⁾ überwiegen die Produkte der Imino-Doppelbindungs-Reaktionen. Bei **13**²⁾ und **22** dagegen die Propellan-Bildungen. Da sich die Wirksamkeit der unproduktiven Diradikalzerfallsreaktionen nur schwer abschätzen läßt, sind hierzu keine quantitativen Aussagen möglich. Für Coffein fehlt jedenfalls die sterische Hinderung in Position 8, und dort gibt es besonders viele Reaktionstypen¹⁾. Die Reaktionen mit **2** dürften von Radikalstabilisierung durch das Chlor-Atom in **8** und von der leichten Beweglichkeit des Chlor-Atoms in **9** profitieren. Die Wirksamkeit der Abfangreagenzien läßt sich immer auch am Anteil der parallel entstehenden „Stilben-Produkte“ abschätzen.

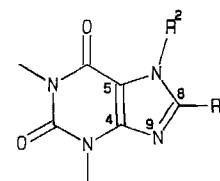
Ein wichtiges Problem ist die Stereoselektivität bei der Bildung der Propellane (s. Tab. 2). Hier sind nicht nur die Bildungswahrscheinlichkeiten, sondern auch die geometrischen und elektrostatischen Eigenschaften der Diradikale entscheidend. Wegen der starken Ladungsdichteunterschiede an den Positionen 5 und 4 bei den Coffein-Derivaten

(Tab. 1) brauchen nur *endo*-Diradikale der Typen **16** und **17** betrachtet zu werden, denn ein Primärangriff an C-4 erscheint aus elektrostatischen Gründen unwahrscheinlich^{3,9)}. Zur Erklärung der Ergebnisse werden die semiempirischen Rechnungen herangezogen.

Die Bevorzugung der Stereoisomere **A** (*syn*-10,*anti*-11-Diaryl-Stereochemie) in allen untersuchten Fällen (s. Lit.^{1,2)}) spiegelt sich in den AM1-UHF-Energien der vollständig berechneten und für den Ringschluß günstigen geometrisch optimierten Diradikale wider. Immer sind die zu **A** führenden Diradikale 1.0–1.5 kcal/mol energieärmer als die zu **B** (*anti*-10,*syn*-11-Diaryl-Stereochemie) führenden. Die berechneten Abstände der Radikalzentren betragen in den ersten Fällen ca. 3.0 Å, in den zweiten Fällen dagegen 3.5 Å, entsprechend höherer oder niedrigerer Ringbildungswahrscheinlichkeit (gegenüber unproduktivem Zerfall zum Coffein- und Stilben-Derivat). Beide Effekte begünstigen die Reihe **A** vor der Reihe **B**. Auch spezifischere Effekte im Einzelfall [z. B. **14/15** (Ar = Ph), s.o.] können dies nicht völlig überspielen. In Abb. 1 sind die reaktionsbereiten geometrisch vollständig optimierten Diradikale, die zu **A** bzw. **B** führen, in Form von 3D-Plots dargestellt. Man erkennt, daß die Substituenten keine signifikanten sterischen Effekte ausüben, so daß elektronische und elektrostatische Effekte maßgebend sind. Die energetischen Minima sind in bezug auf interne Rotationen um die 5–10-Bindung flach, die Elektronenüberlappung erscheint günstig und die Ladungsdifferenzen ($\Delta Q = 0.07$ bis 0.10 e.u.) an den beiden Radikalzentren fördern den Ringschluß. Nach allem Anschein geht das bei den Diradikalen der Reihe **A** ($SZ = 0$; $S^2 = 1.72$ –1.82) besser als in der Reihe **B** ($SZ = 0$; $S^2 = 1.69$ –1.82). Die die Radikalzentren einschließenden Interplanarwinkel der Gleichgewichtsgeometrien von **16** (**A**) variieren zwischen 37 und 49°, die von **17** (**B**) zwischen –88

Tab. 1. AM1-Gesamtladungsdichten in Coffein-Derivaten

	R ¹	R ²	5	4	Q in Stellung 8	9
Coffein	H	CH ₃	–0.242	0.078	–0.044	–0.159
2	Cl	CH ₃	–0.232	0.082	–0.007	–0.135
13	OCH ₃	CH ₃	–0.253	0.103	0.142	–0.207
22	H	CO ₂ Et	–0.202	0.087	0.010	–0.148



Tab. 2. Lage der ¹H-NMR-NCH₃-Signale der [4.3.2]Propellane **6/7**, **14/15**, **19/20**, **19a**, **23/24** (CDCl₃) und Stereoselektivitäten

Verbindung A	δ_{NCH_3}	Verbindung B	δ_{NCH_3}	Stereoselektivität A : B
6 -H ^{a)} (Ar = Ph) ¹⁾	3.18, 3.16, 3.12	7 -H ^{a)} (Ar = Ph) ¹⁾	3.37, 2.56, 2.45	4.67 : 1.00 ¹⁾
6 (Ar = Ph) ²⁾	3.10, 3.02, 3.02	7 (Ar = Ph) ²⁾	3.38, 2.40, 2.38	1.43 : 1.00 ²⁾
6	3.22, 3.20, 3.03	7	3.08, 2.45, 2.40	4.0 : 1.0
14	3.12, 3.06, 3.00	15	3.35, 2.46, 2.40	5.67 : 1.00
14 (Ar = Ph) ²⁾	3.13, 3.13, 3.09	15 (Ar = Ph) ²⁾	3.33, 2.43, 2.36	1.47 : 1.00 ²⁾
19	3.15, 3.06, 2.99	20	3.36, 2.43, 2.39	5.25 : 1.00
19a (Ar = 4-ClC ₆ H ₄)	3.14, 3.02, 2.96			
23	3.23, —, 2.82	24	3.36, —, 2.48	3.83 : 1.00

^{a)} H anstelle von Cl.

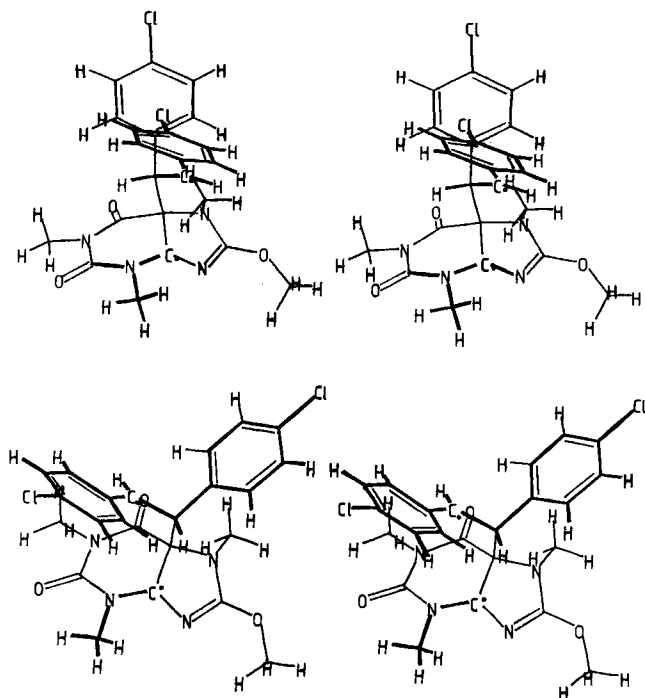


Abb. 1. 3D-Plots der vollständig optimierten AM1-UHF-Geometrien von cyclisierungsfähigen Rotameren der Diradikale vom Typ **16** (A) und **17** (B); die die Radikalzentren einschließenden Interplanarwinkel bei diesen Beispielen betragen 47° und -90°

und -93° ¹⁰. Ein kleinerer berechneter Interplanarwinkel von -82° bei **17** (Ar = Ph, X = Cl, R = CH₃) erhöht den Anteil des Produkts **7** (Ar = Ph)² (s. Tab. 2) und verringert damit die Stereoselektivität.

Die Ergebnisse und Rechnungen zeigen, daß der vielfach für [2 + 2]-Photocycloadditionen belegte Diradikalmechanismus auch bei großen und komplizierten Molekülen gut geeignet ist, alle Effekte bis ins Detail zu verstehen und daraus synthetischen Nutzen zu ziehen.

Diese Arbeit wurde vom Bundesminister für Forschung und Technologie (Projekt Nr. 10 IVS 325) und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken Prof. Dr. P. Rademacher und Dr. M. Woydt für Hilfe bei der AM1-Methode und Herrn U. Pogodda für Installation und Pflege von Hard- und Software.

Experimenteller Teil

Allgemeine Experimentiertechnik s. Lit.². — Schmp.: Gerät der Fa. Gallenkamp mit Luftbad. — FT-IR: Perkin-Elmer 1720. — NMR: Bruker WP 80 und WP 300. — UV: Perkin-Elmer 551S. — Fluoreszenzspektren: Perkin-Elmer 650-40. — MS: Finnigan-MAT 212. — Bestrahlungsgeräte: s. Lit.¹. — AM1-Rechnungen unter Nutzung der MOPAC-Version 3.0 von QCPE 455¹¹. — Säulenchromatographie: Aluminiumoxid 90 (basisch, Akt. III, Fa. Merck), Aluminiumoxid 90 (neutral, Akt. III, Fa. Merck), Kieselgel 40 (Fa. Merck), Kieselgel für die Trockensäulenchromatographie (Silica Woelm TSC). — Präparative Schichtchromatographie: 200 g Kieselgel P/UV (Fa. Macherey und Nagel) auf 25 × 80 cm² große Glasplatten. — Theophyllin: Fa. C. Roth, Karlsruhe; 4,4'-Dimethoxystilben: Fa. EGA, Steinheim. — 4,4'-Dichlorstilben (**1**) wurde nach Lit.¹², 8-Chlorcoffein (**2**) nach Lit.¹³, 8-Methoxycoffein nach Lit.¹⁴ synthetisiert.

Prüfung auf charge-transfer-Komplexe: 0.36 M Lösungen der Coffeine **2**, **13**, **22** in CH₂Cl₂ werden zum einen mit CH₂Cl₂, zum anderen mit $4 \cdot 10^{-4}$ M Lösungen der Stilbene **1**, **18**, **21** im Verhältnis 1:1 gemischt. Die aus diesen Proben erhaltenen UV-Differenzspektren stimmen mit den UV-Spektren von auf die Hälfte verdünnten Stammlösungen der betreffenden Stilbene überein.

Photolyse der Propellane 6, 7, 14, 15, 19, 20, 23, 24: Ca. $2 \cdot 10^{-3}$ M Lösungen der Propellane in CH₂Cl₂ (**6** und **7** in Gegenwart weiterer Verbindungen) werden in einer UV-Küvette 10 s mit einem Hg-Niederdruckbrenner ($\lambda = 253.7$ nm) belichtet. In allen Fällen wird der Aufbau der charakteristischen UV-Absorptionen der zugehörigen *trans*-Stilben-Komponenten registriert.

NMR-Daten und Stereoselektivitäten bei den Propellan-Synthesen: s. Tab. 2.

Allgemeine Photolysevorschrift: 5.6 mmol des Stilben-Derivats und 56 mmol des Coffein-Derivats (bei **22** aus Löslichkeitsgründen nur 44 mmol) in 250–300 ml CH₂Cl₂ werden mit einem wassergekühlten 500-W-Hg-Hochdruckbrenner (Hanau-Heraeus, TQ 718) durch ein Pyrexfilter (Filterkante: $\lambda \geq 300$ nm) bei 25–30°C unter ständiger Durchmischung mit Ar oder N₂ sowie fortgesetztem Ersatz des ausgetragenen Lösungsmittels belichtet, bis die UV-Absorption des *trans*-Stilben-Derivats verschwunden ist (gegen Ende HPLC/UV-Nachweis).

4,4'-Dichlorstilben (1) und 8-Chlor-3,7-dihydro-1,3,7-trimethyl-1H-purin-2,6-dion (2): Nach 6stdg. Belichtung wird das Lösungsmittel abdestilliert und der größte Teil des überschüssigen **2** durch Kristallisation aus Methanol abgetrennt. Die Mutterlauge liefert nach Chromatographie an 250 g Kieselgel mit EtOAc 498 mg (32%) an 4,4'-Dichlorstilben-Photoprodukten (2 Dimere, Phenanthrene, Reduktionsprodukte; vgl. Lit.^{1,2}) und drei Produktfraktionen, die laut ¹H-NMR-Analyse 375 mg (14%) *threo*-**3**, 214 mg (8%) *erythro*-**3**, 296 mg (12%) **4**, 107 mg (6%) **5**, ca. 50 mg (2%) **6** und ca. 13 mg (0.5%) **7** enthalten. Durch wiederholte Chromatographie an Al₂O₃ mit CH₂Cl₂/EtOAc (3:2) lassen sich **3**, **4** und **5** isolieren und durch Kristallisation reinigen.

(*RR'*)/(*SS'*)- und (*RS'*)/(*SR'*)-8-[2-Chlor-1,2-bis(4-chlorphenyl)ethyl]-3,7-dihydro-1,3,7-trimethyl-1H-purin-2,6-dion (*threo/erythro*-**3**): Diastereomerengemisch 3:2 nach Kristallisation aus Toluol und Isopropylalkohol, Schmp. 183–184°C (Zers.). — ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): (*threo*-**3**): $\delta = 7.6-7.15$ (8 Aromaten-H), 5.73 (1 2'-H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.45 (1 1'-H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.97 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.40 (3H, s); (*erythro*-**3**): $\delta = 7.45-7.15$ (8 Aromaten-H), 5.67 (1 2'-H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.45 (1 1'-H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.69 (3H, s), 3.56 (3H, s), 3.31 (3H, s). — MS (70 eV): m/z (%) = 476 (1) [M⁺, Isotopenmuster für 3 Cl], 441 (2), 319 (34), 318 (20), 317 (100).

C₂₂H₁₉Cl₃N₄O (477.8) Ber. C 55.31 H 4.01 N 11.73
Gef. C 55.04 H 3.93 N 11.77
Ber. 476.0573 Gef. 476.0547 (MS)

(*Z*)-8-[1,2-Bis(4-chlorphenyl)ethenyl]-3,7-dihydro-1,3,7-trimethyl-1H-purin-2,6-dion (**4**): Schmp. 231–232°C (*n*-Hexan). — UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 284 nm (4.45), 305 (4.36, sh). — ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.36-7.33$ (2 Aromaten-H), 7.26 (1 Olefin-H, s), 7.26–7.22 (4 Aromaten-H), 6.89–6.86 (2 Aromaten-H), 3.59 (3H, s), 3.52 (3H, s), 3.44 (3H, s). — MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 445/443/441 (1/5/8) [M⁺ + H]; (EI, 70 eV): m/z (%) = 440 (44) [M⁺], 439 (25), 331 (15), 329 (42), 279 (10), 203 (12), 125 (11).

C₂₂H₁₈Cl₂N₄O₂ (441.3) Ber. C 59.88 H 4.11 N 12.70
Gef. C 59.81 H 4.20 N 12.79
Ber. 440.0807 Gef. 440.0794 (MS)

(Z) \rightleftharpoons (E)-Isomerisierung und Photoabbau von **4**: Eine $6.5 \cdot 10^{-3}$ M Lösung von **4** in CH_2Cl_2 wird in einer UV-Küvette mit einem Hg-Hochdruckbrenner (Monochromator) selektiv bei $\lambda = 313$ nm (Bandpass 9.6 nm) belichtet. Schon nach 1 min wird eine langwellige Verschiebung des Absorptionsspektrums unter Ausbildung zweier isosbestischer Punkte ($\lambda_{\text{isosb.}} = 258$ nm, 335) beobachtet. Weiterbelichtung bei $\lambda = 365$ nm führt zur Rückbildung des UV-Spektrums von **4**. Eine 10min. Belichtung bei $\lambda = 313$ nm führt zum Verschwinden der Absorptionsbanden von **4** und zum irreversiblen Aufbau eines neuen kurzwellig verschobenen UV-Spektrums.

8-(4-Chlorbenzyl)-3,7-dihydro-1,3,7-trimethyl-1H-purin-2,6-dion (**5**): Schmp. 204–205°C (Isopropylalkohol). – UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 272 nm (4.01, sh), 278 (4.06), 289 (3.92, sh). – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.32$ – 7.25 (2 Aromaten-H), 7.14–7.09 (2 Aromaten-H), 4.14 (2H, s), 3.81 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.40 (3H, s). – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.33$, 151.64, 151.54, 147.89, 133.51, 133.26, 129.59 (2C), 129.14 (2C), 107.84 (C-5), 32.76, 31.99, 29.77, 27.88. – MS (70 eV): m/z (%) = 318/320 (100) [M^+], 193 (63), 127 (14), 125 (45).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2$ (318.76) Ber. C 56.62 H 4.74 N 17.58
Gef. C 56.08 H 4.62 N 17.48
Ber. 318.0896 Gef. 318.0890 (MS)

8-Chlor-3,4,5,7-tetrahydro-1,3,7-trimethyl-syn-10,anti-11-bis(4-chlorphenyl)- und -anti-10,syn-11-bis(4-chlorphenyl)-4,5-ethano-1H-purin-2,6-dion (**6** und **7**): $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): s. Tab. 1.

4,4'-Dichlorstilben (**1**) und 3,7-Dihydro-8-methoxy-1,3,7-trimethyl-1H-purin-2,6-dion (**13**): Nach 9stdg. Belichtung wird das Lösungsmittel abdestilliert und die Hauptmenge des überschüssigen **13** durch Kristallisation aus Methanol abgetrennt. Durch Chromatographie an 300 g SiO_2 mit EtOAc/n -Hexan (1:1) werden 264 mg (17%) „4,4'-Dichlorstilbenprodukte“ abgetrennt, und es wird eine Vortrennung von 1.80 g (68%) **14** sowie 320 mg (12%) **15** erreicht.

8-Methoxy-3,4,5,7-tetrahydro-1,3,7-trimethyl-syn-10,anti-11-bis(4-chlorphenyl)-4,5-ethano-1H-purin-2,6-dion (**14**): Durch Kristallisation der schnell laufenden Fraktion wird **14** isomerenrein erhalten, Schmp. 175–176°C (Isopropylalkohol). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1708$ cm^{-1} (C=O), 1674 (C=O), 1611 (C=N). – UV (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}} = 261$ nm (sh), 268 (sh), 277 (sh), 293 (sh). – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37$ – 7.10 (8 Aromaten-H), 4.01 (1H, AB, $J = 10.1$ Hz), 3.89 (3H, s), 3.79 (1H, BA, $J = 10.1$ Hz), 3.12 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.00 (3H, s). – MS (CI, Isobutan): $m/z = 479/477/475/473$ [$\text{M}^+ + \text{H}$].

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ (473.4) Ber. C 58.36 H 4.68 N 11.84
Gef. C 58.28 H 4.75 N 11.92

8-Methoxy-3,4,5,7-tetrahydro-1,3,7-trimethyl-anti-10,syn-11-bis(4-chlorphenyl)-4,5-ethano-1H-purin-2,6-dion (**15**): Durch Kristallisation der langsam laufenden Fraktion wird **15** isomerenrein erhalten, Schmp. 121–123°C (n -Hexan). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1706$ cm^{-1} (C=O), 1676 (C=O), 1612 (C=N). – UV (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}} = 259$ nm (sh), 267 (sh), 277 (sh). – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.4$ – 7.19 (8 Aromaten-H), 4.06 (1H, AB, $J = 9.5$ Hz), 4.00 (1H, BA, $J = 9.5$ Hz), 3.94 (3H, s), 3.35 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.40 (3H, s). – MS (CI, Isobutan): $m/z = 479/477/475/473$ [$\text{M}^+ + \text{H}$].

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ (473.4) Ber. C 58.36 H 4.68 N 11.84
Gef. C 58.29 H 4.51 N 11.91

1,2-Bis(4-methoxyphenyl)ethen (**18**) und **13**: Nach 18stdg. Belichtung wird das Lösungsmittel abdestilliert und der größte Teil des überschüssigen **13** durch Kristallisation aus Methanol abgetrennt. Durch Chromatographie an 230 g SiO_2 mit EtOAc werden 520 mg (47%) „Dimethoxystilben-Produkte“ abgetrennt, und es wird eine

Trennung von 530 mg (21%) **19** und 100 mg (4%) **20** erreicht ($^1\text{H-NMR}$ -Analyse). Diese Fraktionen werden jeweils für sich an 50 g Al_2O_3 (basisch, Akt. III) mit EtOAc von weiteren Verunreinigungen getrennt, **19** und **20** anschließend mit Methanol eluiert und aus Isopropylalkohol umkristallisiert.

3,4,5,7-Tetrahydro-1,3,7-trimethyl-syn-10,anti-11-bis(4-methoxyphenyl)-4,5-ethano-1H-purin-2,6,8(3H)-trion (**19**): Schmp. 119 bis 120°C (i PrOH), Zers. mit Kristallisation, neuer Schmp. 251 bis 252°C. – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3320$ cm^{-1} (NH), 1715 (C=O), 1700 (C=O), 1660 (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.21$ (2 Aromaten-H), 7.11 (2 Aromaten-H), 6.90–6.85 (4 Aromaten-H), 5.85 (1H, s, NH), 3.98 (1H, AB, $J = 10.1$ Hz), 3.87 (1H, BA, $J = 10.1$ Hz), 3.78 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.06 (3H, s), 2.99 (3H, s). – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.61$, 160.14, 159.53, 159.23, 150.57, 129.29 (2C), 128.73 (2C), 127.55, 126.51, 114.52 (2C), 114.24 (2C), 69.74, 64.47, 55.31 (2 OCH₃), 55.19, 52.49, 29.02, 27.70, 27.50. – MS (CI, Isobutan): $m/z = 451$ [$\text{M}^+ + \text{H}$].

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$ (450.5) Ber. C 63.99 H 5.82 N 12.44
Gef. C 63.66 H 5.83 N 12.56

3,4,5,7-Tetrahydro-1,3,7-trimethyl-anti-10,syn-11-bis(4-methoxyphenyl)-4,5-ethano-1H-purin-2,6,8(3H)-trion (**20**): Schmp. 123 bis 124°C (i PrOH), Zers. mit Kristallisation, neuer Schmp. 158 bis 159°C. – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3300$ cm^{-1} (NH), 1715 (C=O), 1700 (C=O), 1665 (C=O). – UV (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}} = 274$ nm, 285. – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.68$ (1H, s, NH), 7.31–7.28 (2 Aromaten-H), 7.19–7.16 (2 Aromaten-H), 6.91–6.85 (4 Aromaten-H), 4.17 (1H, AB, $J = 9.7$ Hz), 4.08 (1H, BA, $J = 9.7$ Hz), 3.79 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.39 (3H, s). – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.77$, 160.99, 159.69, 159.62, 159.39, 129.56 (2C), 129.49 (2C), 127.49, 126.17, 114.49 (2C), 114.32 (2C), 71.28, 61.69, 56.49, 52.11 (2 OCH₃), 30.66, 28.14, 27.79, 55.26. – MS (CI, Isobutan): $m/z = 451$ [$\text{M}^+ + \text{H}$].

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$ (450.5) Ber. C 63.99 H 5.82 N 12.44
Gef. C 64.12 H 5.89 N 12.49

3,7-Dihydro-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1H-purin-7-carbonsäureethylester⁶ (**22**): In 200 ml über LiAlH_4 getrocknetem THF werden 18.0 g (0.1 mol) **2** d bei 90°C im Hochvakuum getrocknetes Theophyllin suspendiert und mit einer Lösung von 11.2 g (0.1 mol) Kalium-*tert*-butoxid in 500 ml getrocknetem THF unter N_2 versetzt. Nach 2stdg. Erhitzen unter Rückfluß werden 10.8 g (0.1 mol) Chlorameisensäure-ethylester, gelöst in 100 ml THF, zur siedenden Lösung getropft. Nach 2 h werden weitere 2.2 g (20 mmol) Kalium-*tert*-butoxid zugegeben, worauf noch 4 h unter N_2 erhitzt wird. Nach dem Abkühlen wird der Bodensatz abgetrennt, mit Wasser versetzt und dreimal mit je 100 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet. Der nach dem Abfiltrieren des Lösungsmittels erhaltene weiße kristalline Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Es werden 18.1 g (72%) **22** als weiße Nadeln erhalten, Schmp. 135–136°C. – $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.26$ (1H, s, 8-H), 4.54 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.60 (3H, s), 4.42 (3H, s), 1.46 (3H, t, $J = 7$ Hz). – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 152.93$, 151.32, 150.86, 147.39, 142.99, 65.69, 30.15, 28.77, 14.02. – MS (70 eV): m/z (%) = 252 (31) [M^+], 208 (7), 207 (3), 194 (2), 193 (14), 180 (100), 179 (3), 152 (6), 151 (11), 123 (44).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$ (252.23) Ber. C 47.62 H 4.79 N 22.22
Gef. C 47.74 H 4.72 N 22.32

Stilben (**21**) und **22**: Nach 12stdg. Belichtung wird das Lösungsmittel abdestilliert und der größte Teil des überschüssigen **22** durch Kristallisation aus EtOAc abgetrennt. Durch Chromatographie an 300 g SiO_2 mit EtOAc werden 570 mg (57%) „Stilben-Produkte“^{1,2}

sowie 80 mg (8% bezogen auf **21**) Theophyllin von 560 mg (23%) **23** sowie 145 mg (6%) **24** getrennt.

3,4,5,7-Tetrahydro-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-syn-10,anti-11-diphenyl-4,5-ethano-1H-purin-7-carbonsäure-ethylester (23): Schmp. 197–198 °C (Isopropylalkohol). – UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 257 nm (3.32, sh), 264 (3.19, sh), 270 (2.99, sh). – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.59 (1H, s, 8-H), 7.35–7.13 (10 Aromaten-H), 4.465 (1H, q, J = 7.1 Hz), 4.44 (1H, AB, J = 7.5 Hz), 4.46 (1H, q, J = 7.1 Hz), 4.40 (1H, BA, J = 7.5 Hz), 3.23 (3H, s), 2.82 (3H, s), 1.45 (3H, t, J = 7.1 Hz). – ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 162.57, 151.58, 150.57, 150.34, 135.40, 135.29, 128.70 (5C), 127.99 (2C), 127.73 (2C), 127.45 (2C), 85.87, 64.65, 63.49, 55.21, 50.62, 29.49, 27.67, 14.28. – MS (70 eV): m/z (%) = 252 (0.3), 180 (100), 179 (60), 178 (23), 165 (23); (CI, Isobutan): m/z = 433 [M⁺ + H].

C₂₄H₂₄N₄O₄ (432.5) Ber. C 66.65 H 5.59 N 12.96
Gef. C 66.43 H 5.46 N 13.18

3,4,5,7-Tetrahydro-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-anti-10,syn-11-diphenyl-4,5-ethano-1H-purin-7-carbonsäure-ethylester (24): Schmp. 93–94 °C (n-Hexan). – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.9 (1H, s, 8-H), 7.40–7.22 (10 Aromaten-H), 4.39 (1H, AB, J = 9.5 Hz), 4.08 (1H, BA, J = 9.5 Hz), 3.89 (1H, qAB, J = 10.5, 7.1 Hz), 3.52 (1H, qBA, J = 10.5, 7.1 Hz), 3.36 (3H, s), 2.48 (3H, s), 0.95 (3H, t, J = 7.1 Hz). – MS (CI, Isobutan): m/z = 433 [M⁺ + H].

C₂₄H₂₄N₄O₄ (432.5) Ber. C 66.65 H 5.59 N 12.98
Gef. C 66.56 H 5.50 N 13.30

3,4,5,7-Tetrahydro-1,3,7-trimethyl-syn-10,anti-11-bis(4-chlorphenyl)-4,5-ethano-1H-purin-2,6,8(3H)-trion (19a): 100 mg (0.21 mmol) **14** werden in 30 ml Aceton mit 3 ml 2 N HCl versetzt und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach dem Abdampfen des Acetons wird der Niederschlag mit EtOAc gelöst und von der wäßrigen Phase durch Ausschütteln getrennt. Der getrocknete Extraktionsrückstand (80 mg, 82%) besteht laut ¹H-NMR-Analyse nur aus **19a**, Schmp. 247–248 °C (Isopropylalkohol). – IR (KBr): ν̄ = 3190 cm⁻¹ (NH), 1720 (C=O, sh), 1710 (C=O), 1674 (C=O). – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.35–7.28 (4 Aromaten-H), 7.21–7.18 (2 Aromaten-H), 7.10–7.08 (2 Aromaten-H), 3.97 (1H, AB, J = 10.2 Hz), 3.85 (1H, BA, J = 10.2 Hz), 3.14 (3H, s), 3.02

(3H, s), 2.96 (3H, s). – ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 161.99, 160.05, 150.33, 134.43, 134.24, 133.73, 132.94, 129.41 (2C), 129.35 (2C), 129.19 (2C), 128.93 (2C), 69.95, 64.45, 55.09, 52.32, 29.14, 27.82, 27.49. – MS (CI, Isobutan): m/z = 459/461/463 [M⁺ + H].

C₂₂H₂₀Cl₂N₄O₃ (459.3) Ber. 458.0912 Gef. 458.0998 (MS)

CAS-Registry-Nummern

1: 5121-74-4 / 2: 4921-49-7 / 3 (Isomer 1): 130149-68-7 / 3 (Isomer 2): 130149-69-8 / 4: 130149-70-1 / 5: 130149-71-2 / 6: 130149-73-4 / 13: 569-34-6 / 14: 130168-08-0 / 15: 130272-00-3 / 18: 4705-34-4 / 19: 130168-09-1 / 19a: 130168-10-4 / 20: 130272-01-4 / 21: 103-30-0 / 22: 101774-91-8 / 23: 130149-72-3 / 24: 130195-61-8 / Theophyllin: 58-55-9

¹⁾ G. Kaupp, H. W. Grüter, *Chem. Ber.* **114** (1981) 2844; *Angew. Chem.* **92** (1980) 735; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **19** (1980) 714.

²⁾ G. Kaupp, E. Ringer, *Chem. Ber.* **119** (1986) 1525.

³⁾ G. Kaupp, E. Ringer, *Tetr. Lett.* **28** (1987) 6155, und dort zitierte Literatur.

⁴⁾ Zur systematischen Nomenklatur der Eliminierung bzw. Umlagerung s.: G. Kaupp, *Top. Curr. Chem.* **146** (1988) 57.

⁵⁾ R. J. Miller, L. S. Yang, H. Shechter, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 938.

⁶⁾ F. Cacace, R. Fabrizi, M. Zifferero, *Ann. Chim. (Rome)* **45** (1955) 983.

⁷⁾ G. Kaupp, *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 844; *Angew. Chem.* **85** (1973) 766; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **12** (1973) 765; G. Kaupp, M. Stark, H. Fritz, *Chem. Ber.* **111** (1978) 3624; G. Kaupp, D. Schmitt, *Chem. Ber.* **113** (1980) 3932.

⁸⁾ G. Kaupp, H. W. Grüter, E. Teufel, *Chem. Ber.* **116** (1983) 630, und dort zitierte Literatur.

⁹⁾ G. Kaupp, M. Stark, *Chem. Ber.* **114** (1981) 2217.

¹⁰⁾ Neben **A** und **B** gibt es nicht reaktive (überlappungsfreie) *endo*-Diradikale vom Typ **16** (Interplanarwinkel –62 bis –70°) und **17** (Interplanarwinkel 49 bis 56°), die außer bei den Vorprodukten zu **23** und **24**, geringfügig energiereicher (0.2 bis 1.3 kcal/mol) berechnet werden.

¹¹⁾ J. J. P. Stewart, *Quantum Chem. Progr. Exchange Bull.* **5** (1985) 126; AM1-Methode: M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 3902.

¹²⁾ D. F. Hoeg, K. I. Lusk, *J. Organomet. Chem.* **5** (1966) 1.

¹³⁾ E. Fischer, *Liebigs Ann. Chem.* **215** (1882) 253.

¹⁴⁾ R. C. Huston, W. F. Allen, *J. Am. Chem. Soc.* **56** (1934) 1356.

[194/90]