

139. Kristallstruktur eines Tetrahydro-1(1*H*)-isoindolons

von Roland Prewo, Jost H. Bieri, Ulrich Widmer¹⁾ und Heinz Heimgartner²⁾

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

Herrn Prof. Dr. Conrad Hans Eugster zum 60. Geburtstag gewidmet

(14.V.81)

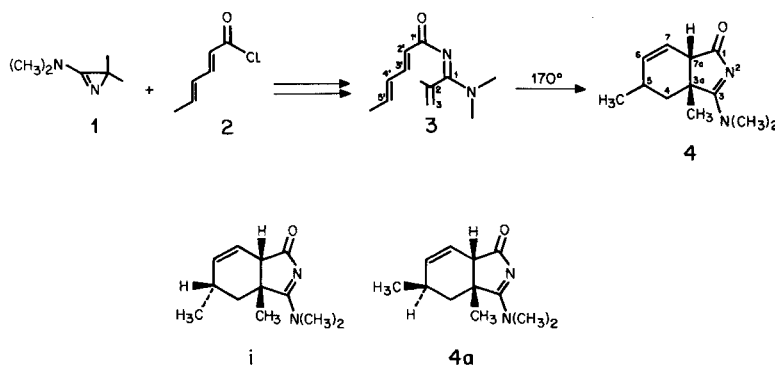
Crystal Structure of a Tetrahydro-1(1*H*)-isoindolone

Summary

The structure of the tetrahydro-1(1*H*)-isoindolone **4a**, the product of an intramolecular *Diels-Alder* addition, has been determined by X-ray analysis. The revised relative configuration of **4a** suggests a formation *via* the *exo*-transition state of the [4+2]-cycloaddition, followed by enolization to the more stable *cis*-fused product.

Vor einiger Zeit berichteten wir [1], dass die Umsetzung des 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2*H*-azirins (**1**) mit Sorbinsäurechlorid (**2**) das Acylamidinderivat **3** als (4:1)-Gemisch des (2'*E*, 4'*E*)- und des (2'*E*, 4'*Z*)-Isomeren liefert (*Schema 1*). Die Thermolyse von **3** bei 170° in Acetonitril (Bombenrohr) führt *via* intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion in 78% Ausbeute zum 3a,4,5,7a-Tetrahydro-1(1*H*)-isoindolon **4** (*Schema 1*).

Schema 1



¹⁾ Pharmazeutische Forschungsabteilung der *F. Hoffmann-La Roche & Co.* AG, CH-4002 Basel.

²⁾ Korrespondenzautor.

Die in [1] angegebene relative Konfiguration **i** des Cycloadduktes **4** wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie hergeleitet; für die *cis*-Verknüpfung der beiden Ringe sprach die thermische Stabilität der Verbindung (vgl. die in [1] zit. Lit.). Die *cis*-Stellung der beiden H-Atome an C(5) und C(7a) und damit die *trans*-Stellung der beiden Methylgruppen an C(3a) und C(5) wurde damals aufgrund der grossen homoallylischen Kopplung von 2,4 Hz postuliert, welche eine parallele Anordnung der beiden C, H-Bindungen an C(5) und C(7a) nahelegt.

Eine syn-koplanare Lage von H-C(5) und H-C(7a) ist nur im einen der beiden *cis*-verknüpften Isomeren möglich, nämlich in **i**; in *Figur 1* ist die aufgrund von Betrachtungen an *Dreiding*-modellen günstigste Konformation von **i** wiedergegeben. Dabei liegt der Cyclohexenring in einer «Pseudowannen-Konformation» vor.

Die Konformation des Isomeren **4a**, die auch eine grosse homoallylische Kopplung zwischen H-C(5) und H-C(7a) erklären würde, entspricht etwa einer «Envelope-Konformation» und ist ebenfalls in *Figur 1* dargestellt. Die relevanten H-Atome liegen aber dabei nur nahezu anti-koplanar zueinander (der Winkel zwischen den Ebenen durch H-C(5)-CH₃ und H-C(7a)-C(1) beträgt etwa 20°). Diese Modellbetrachtungen führten dazu, dass wir damals - zur Erklärung der grossen homoallylischen Kopplung im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum - dem isolierten Tetrahydro-1(1*H*)-isoindolon die relative Konfiguration **i** zugeschrieben haben [1].

Wie wir schon in [1] erwähnt haben, fällt es schwer, die bevorzugte Bildung eines Stereoisomeren anhand von Modellbetrachtungen des Übergangszustandes der intramolekularen *Diels-Alder*-Reaktion zu erklären. Die in einem neueren Übersichtsartikel [2] zusammengestellten Beispiele von intramolekularen *Diels-Alder*-Reaktionen zeigen zudem, dass schon geringe strukturelle Unterschiede in der

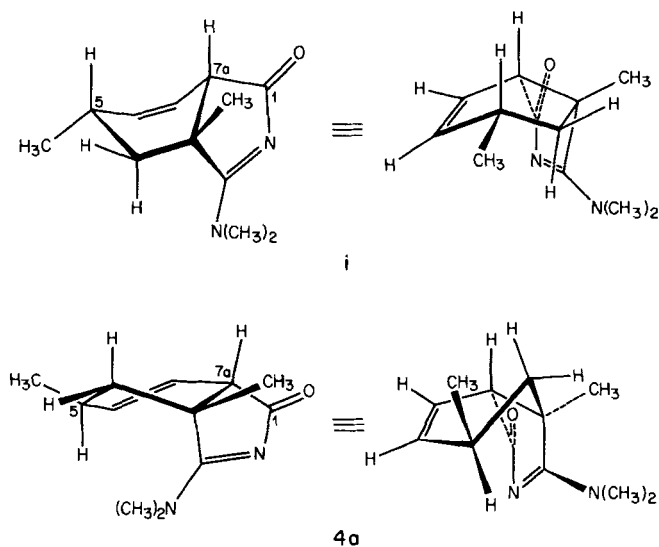


Fig. 1. Günstigste Konformationen der isomeren Tetrahydro-1(1*H*)-isoindolone **i** und **4a** mit ungefähr paralleler Anordnung von H-C(5) und H-C(7a)

Brücke zwischen Dien und Dienophil das Verhältnis von *exo*-/*endo*-Addition stark beeinflussen können (vgl. dazu auch [3]).

Infolge der erwähnten Unsicherheiten bei der Strukturbestimmung des bei der Thermolyse des Acylamidinderivates **3** gebildeten 3a,4,5,7a-Tetrahydro-1(1*H*)-isoindolons **4** vom Smp. 123,5–124,5° (Äther/Aceton) haben wir nachträglich eine Röntgen-Kristallstrukturanalyse durchgeführt.

Kristalldaten. Farblose Kristalle, Formel $C_{12}H_{18}N_2O$, Mol-Gew. 206,29; Kristallsystem orthorhombisch, Raumgruppe *Pbca*; Gitterparameter (bei -140°): $a = 10,884 \pm 0,008$, $b = 12,244 \pm 0,007$, $c = 17,037 \pm 0,008$ Å; $V = 2270,4$ Å³, $Z = 8$.

Intensitätsmessungen und Strukturbestimmung. Die Intensitäten wurden mit einem Nicolet R3-Vierkreisautodiffraktometer mit Tieftemperaturzusatz LT-1 bei etwa -140° mit MoK_α -Strahlung im ω -Scan gemessen; Messbereich (2θ) 0–50°. Von insgesamt 1994 symmetrieunabhängigen Reflexen wurden 1446 (72,5%) als beobachtet angenommen ($I \geq 2,5 \sigma(I)$) und zur Strukturbestimmung verwendet. Für die Strukturbestimmung mit direkten Methoden und die Verfeinerung bis zu einem R-Wert von 0,045 wurde das Programmsystem SHELXTL [4] verwendet. Alle H-Atome wurden durch Differenz-Fourieranalysen lokalisiert. Ihre Verfeinerung erfolgte mit individuellen, isotropen Temperaturfaktoren, während die schwereren Atome anisotrop verfeinert wurden. Resultate: Siehe Tabellen 1 und 2 sowie Figuren 2 und 3³⁾.

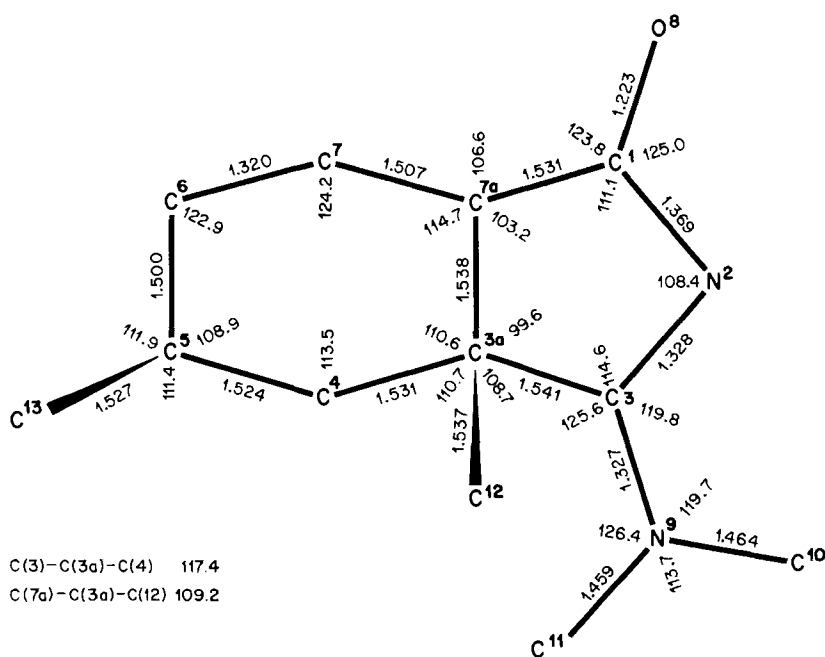


Fig. 2. Struktur des 3-Dimethylamino-3a,5-dimethyl-3a,4,5,7a-tetrahydro-1(1*H*)-isoindolons (**4a**) mit verwendeter Numerierung der Atome, Bindungslängen (Å, Standardabweichungen 0,003 Å) und Bindungswinkeln (Grad, Standardabweichungen 0,2°)

³⁾ Weitere Angaben zur Kristallstruktur von **4a** können bei J. H. B. eingeholt werden.

Tabelle 1. Koordinaten der Atome (Standardabweichungen $\times 10000$) von **4a** und isotrope Temperaturfaktoren

Atom	X	Y	Z	U
C(1)	0,2055 (2)	0,3964 (2)	0,3725 (1)	a)
N(2)	0,2489 (2)	0,3145 (1)	0,4197 (1)	a)
C(3)	0,3624 (2)	0,2900 (2)	0,3971 (1)	a)
C(3a)	0,4066 (2)	0,3518 (2)	0,3235 (1)	a)
C(4)	0,5347 (2)	0,4034 (2)	0,3265 (1)	a)
C(5)	0,5506 (2)	0,4850 (2)	0,3933 (1)	a)
C(6)	0,4496 (2)	0,5681 (2)	0,3888 (1)	a)
C(7)	0,3446 (2)	0,5498 (2)	0,3524 (1)	a)
C(7a)	0,3070 (2)	0,4408 (2)	0,3191 (1)	a)
O(8)	0,1010 (1)	0,4330 (1)	0,3744 (1)	a)
N(9)	0,4254 (2)	0,2140 (1)	0,4352 (1)	a)
C(10)	0,3710 (2)	0,1607 (2)	0,5039 (1)	a)
C(11)	0,5441 (2)	0,1687 (2)	0,4123 (1)	a)
C(12)	0,3946 (2)	0,2759 (2)	0,2521 (1)	a)
C(13)	0,6776 (2)	0,5381 (2)	0,3912 (1)	a)
H(1)–C(4)	0,5410 (14)	0,4425 (12)	0,2771 (11)	0,025
H(2)–C(4)	0,6004 (14)	0,3479 (13)	0,3276 (10)	0,019
H–C(5)	0,5455 (14)	0,4476 (13)	0,4445 (12)	0,029
H–C(6)	0,4648 (14)	0,6345 (14)	0,4143 (11)	0,029
H–C(7)	0,2842 (14)	0,6063 (14)	0,3499 (11)	0,030
H–C(7a)	0,2783 (14)	0,4489 (13)	0,2638 (11)	0,031
H(1)–C(10)	0,4378 (16)	0,1432 (15)	0,5438 (13)	0,056
H(2)–C(10)	0,3346 (16)	0,0934 (15)	0,4864 (13)	0,059
H(3)–C(10)	0,3081 (15)	0,2070 (14)	0,5250 (13)	0,056
H(1)–C(11)	0,5656 (15)	0,1928 (14)	0,3625 (12)	0,040
H(2)–C(11)	0,6092 (15)	0,1928 (14)	0,4522 (13)	0,054
H(3)–C(11)	0,5307 (16)	0,0847 (14)	0,4096 (13)	0,058
H(1)–C(12)	0,4183 (14)	0,3197 (13)	0,2066 (12)	0,030
H(2)–C(12)	0,4480 (14)	0,2092 (14)	0,2548 (12)	0,035
H(3)–C(12)	0,3046 (14)	0,2497 (14)	0,2490 (12)	0,034
H(1)–C(13)	0,6858 (14)	0,5800 (13)	0,3411 (11)	0,026
H(2)–C(13)	0,7438 (16)	0,4826 (15)	0,3896 (12)	0,042
H(3)–C(13)	0,6954 (16)	0,5849 (15)	0,4349 (14)	0,061

a) Anisotrope Temperaturfaktoren s. *Tabelle 2*.

Diskussion der Molekelstruktur. – Die Kristallstruktur **4a** des Thermolyseproduktes von **3** ist durch die Koordinaten der Atome in *Tabelle 1* definiert; die für die Strukturbestimmung verwendete Atomnumerierung, die Bindungslängen und Bindungswinkel sind in *Figur 2* wiedergegeben. Die räumliche Struktur der Molekel ist aus der Stereoprojektion (*Fig. 3*) ersichtlich. Daraus geht deutlich hervor, dass die beiden Ringe *cis*-verknüpft sind und sich die Methylgruppen an C(3a) und C(5) ebenfalls in *cis*-Stellung befinden, wobei beide eine pseudoäquatoriale Lage im Cyclohexenring einnehmen. Die im Kristall vorliegende Konformation der Molekel entspricht der in *Figur 1* für **4a** angegebenen; eine ähnliche Konformation muss aufgrund der grossen homoallylischen Kopplung im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum auch in Lösung populiert sein. Das *N*-Acylamidinsystem (O(8), C(1), N(2), C(3), N(9)) ist nahezu planar, was aus den folgenden Torsionswinkeln hervorgeht: O(8)–[C(1)–N(2)]–C(3) 175,0°, C(1)–[N(2)–C(3)]–N(9) 178,6°,

Tabelle 2. Anisotrope Temperaturfaktoren

$$T = \exp[-2\pi^2(U_{11}h^2a^{*2} + U_{22}k^2b^{*2} + U_{33}l^2c^{*2} + 2U_{12}hka^*b^* + 2U_{13}hla^*c^* + 2U_{23}klb^*c^*)]$$

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C(1)	0,018	0,023	0,021	-0,005	0,000	0,001
N(2)	0,018	0,024	0,021	0,000	0,002	0,001
C(3)	0,019	0,017	0,021	-0,004	-0,001	-0,004
C(3a)	0,020	0,020	0,018	-0,004	0,001	0,000
C(4)	0,018	0,024	0,020	-0,001	0,003	0,000
C(5)	0,029	0,024	0,018	0,002	0,001	-0,005
C(6)	0,035	0,019	0,028	-0,003	0,008	-0,005
C(7)	0,030	0,018	0,030	0,004	0,007	0,004
C(7a)	0,021	0,028	0,016	0,003	-0,001	0,002
O(8)	0,020	0,036	0,034	0,001	0,001	0,005
N(9)	0,021	0,020	0,030	0,004	-0,002	0,001
C(10)	0,036	0,030	0,028	0,007	-0,002	-0,002
C(11)	0,022	0,026	0,043	0,003	-0,001	0,003
C(12)	0,031	0,031	0,024	-0,009	0,002	-0,004
C(13)	0,031	0,031	0,032	0,001	-0,006	-0,009

N(2)-[C(3)-N(9)]-C(10) $-2,4^\circ$ und N(2)-[C(3)-N(9)]-C(11) $172,2^\circ$. Diese Planarität zeigt sich auch in der ausgeprägten Konjugation der π -Systeme, die zu den sehr kurzen (formalen) C,N-Einfachbindungen C(1)-N(2) von 1,369 Å und C(3)-N(9) von 1,327 Å führt, während die N(2), C(3)-Doppelbindung mit 1,328 Å relativ lang ist (Soll-Werte: C-N 1,47 Å und C=N 1,30 Å⁴). Der deutliche Amidinium-Charakter von C(3) spiegelt sich in dessen chemischer Verschiebung von 186,5 ppm im ¹³C-NMR.-Spektrum (CDCl₃) wider (vgl. dazu auch [8])⁵.

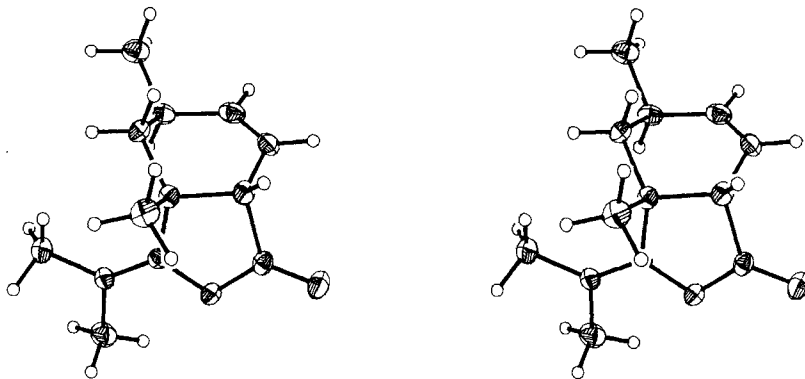
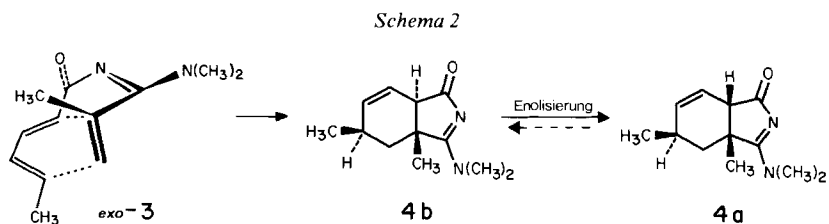


Fig.3. Stereoprojektion der Molekel 4a

- 4) Ähnliche Bindungslängen sind für das Acylamidinsystem in 2-Anilino-5-phenyl-2-thiazolin-4-on bestimmt worden [5], während in einem cyclischen, 7-gliedrigen Acylamidin-Derivat die Unterschiede zwischen C,N-Doppel- und C,N-Einfachbindung viel deutlicher sind [6]. Die Amidin-Gruppierung in einem 2-Amino-1-pyrrolin-Derivat weist für die formale C,N-Doppel- und C,N-Einfachbindung Längen von 1,31 bzw. 1,32 Å auf [7].
- 5) Die Zuordnung der beiden Signale bei tiefem Feld (189,4 ppm (C(1)) und 186,5 ppm (C(3)) [1]) erfolgte mit Hilfe der nichtentkoppelten Spektren. Dabei erscheint das Signal bei 189,4 ppm als relativ scharfes Dublett, während dasjenige bei 186,5 ppm als schmales Multipllett auftritt. Herrn Dr. W. Schwotzer sei für die Aufnahme der Spektren gedankt.

Aufgrund der durch die Röntgen-Kristallstrukturanalyse bewiesenen relativen Konfiguration **4a** des 3-Dimethylamino-3a,5-dimethyl-3a,4,5,7a-tetrahydro-1(1*H*)-isoindolons scheint die intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion von **3** (Schema 2) *via* den Übergangszustand *exo*-**3** zum gespannten, *trans*-verknüpften **4b** zu verlaufen, welches durch eine Enolisierung in das thermodynamisch stabilere Isomere **4a** übergeht.

Am ehesten vergleichbar mit der hier beschriebenen intramolekularen *Diels-Alder*-Reaktion ist diejenige von Sorbinsäure-diallylamid [9]. Bei dessen Erhitzung auf 156° in DMF entsteht ein *ca.* (1:1)-Gemisch des *trans*- und des *cis*-verknüpften 2,3,3a,4,5,7a-Hexahydro-1(1*H*)-isoindolons, die über den *exo*- bzw. den *endo*-Übergangszustand⁶⁾ gebildet werden. Im Gegensatz dazu liefert *N*-(1,3-Butadienyl)-*N*-(3-butenyl)-methylurethan bei 160° nur das *cis*-Hexahydroindolderivat [10]. Die hier beobachtete Änderung der Stereoselektivität der Cycloaddition beim Übergang von einem Substrat, bei welchem die Amidcarbonylgruppe in der Brücke zwischen Dien und Dienophil integriert ist, zu einem solchen mit externer Amidcarbonylgruppe ist auch für die Reaktion von *N*-(Buta-1,3-dienyl)-amiden beschrieben worden [10]. In diesem Fall kann die Stereoselektivität mit der Koplanarität von Amidfunktion und Diensystem im *exo*- bzw. *endo*-Übergangszustand erklärt werden. Bevorzugt über den zu *trans*-verknüpften Hexahydro-1-isoindolonen führenden *exo*-Übergangszustand verlaufen die intramolekularen *Diels-Alder*-Reaktionen von Pentadienylacrylamiden [11] [12], während das entsprechende, carbonylgruppenfreie Allyl-pentadienylamin wiederum das *cis*-verknüpfte Isomere (*via* *endo*-Übergangszustand) als Hauptprodukt liefert [11]. Einen sehr grossen Einfluss auf die Energie des Übergangszustandes hat dabei offenbar ein terminales π -System am Dienophilteil: so ergibt *N*-(4,5-Diphenyl-2,4-pentadienyl)-*N*-methylacrylamid ein (1:1)-Gemisch von *trans*- und *cis*-verknüpftem Cycloaddukt [11], *N*-(4,5-Diphenyl-2,4-pentadienyl)-*N*-methyl-zimtsäureamid führt bei der Thermolyse zu einem (8:1)-Gemisch zugunsten des *trans*-Isomeren und im Falle der entsprechenden äthoxycarbonyl-substituierten Acrylamide wird nur das *trans*-Produkt gebildet. Diese Beobachtung wird mit der bevorzugten *endo*-Lage des terminalen π -Systems im *exo*-Übergangszustand erklärt [11] (vgl. auch [13]). Andererseits wird aus *N*-Benzyl-*N*-cinnamyl-zimtsäureamid in siedendem *o*-Dichlorbenzol (180°) nur das *cis*-Benz[*f*]isoindol-Derivat isoliert [14]; hier reagiert jedoch - im Gegensatz zu den vorangehend beschriebenen Beispielen - der Zimtsäure-Teil als Dienkomponente.



⁶⁾ Die Bezeichnungen *exo* und *endo* für den Übergangszustand beziehen sich auf die Lage der Brücke zwischen Dien und Dienophil (vgl. auch [2]).

Eine Bevorzugung des *exo*-Übergangszustandes unter Ausbildung von *trans*-Octahydronaphthalin-1-onen wird sowohl für die intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion von Deca-1,7,9-trien-1-on [15] und einem substituierten Deca-1,3,9-trien-5-on [16] als auch von carbonylgruppen-freien Deca-1,3,9-trienen [17] beobachtet. In diesen Fällen sind möglicherweise sterische Effekte in den Übergangszuständen mit angenommener Sesselkonformation für die Begünstigung der *exo*-Addition verantwortlich.

Für die in *Schema 2* postulierte, unter den Reaktionsbedingungen offenbar rasch verlaufende Isomerisierung vom kinetisch kontrollierten *trans*- zum thermodynamisch stabileren *cis*-Produkt *via* Enolisierung sind ebenfalls Analogiefälle bekannt. So erfolgt z. B. die Epimerisierung rein thermisch dann leicht, wenn das enolisierbare α -H zusätzlich von einer Doppelbindung flankiert ist [9] [16]. Im Falle von **4b** \rightarrow **4a** (*Schema 2*) ist zudem eine Basenkatalyse durch das Amidinsystem nicht auszuschliessen.

Wir danken Herrn *H. Rippstein*, *Scintag Inc.*, Sunnyvale CA, für seine Hilfe bei der Ermittlung der Röntgen-Kristallstruktur.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *U. Widmer, H. Heimgartner & H. Schmid*, *Helv. Chim. Acta* **61**, 815 (1978).
- [2] *G. Brieger & J. N. Bennett*, *Chem. Rev.* **80**, 63 (1980).
- [3] *W. Oppolzer*, *Angew. Chem.* **89**, 10 (1977).
- [4] *G. M. Sheldrick*, 'SHELXTL, An integrated system for solving, refining and displaying crystal structures from diffraction data, Revision 2.2, 1979', Universität Göttingen.
- [5] *R. Bally & J.-P. Mornon*, *Acta Crystallogr.* **B29**, 1157 (1973).
- [6] *B. Scholl, J. H. Bieri & H. Heimgartner*, *Helv. Chim. Acta* **61**, 3050 (1978).
- [7] *K.-H. Pfoertner, W. Meister, W. E. Oberhänsli, P. Schönholzer & W. Vetter*, *Helv. Chim. Acta* **58**, 846 (1975).
- [8] *J. Lukáč & H. Heimgartner*, *Helv. Chim. Acta* **62**, 1236 (1979).
- [9] *G. Fráter*, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4517.
- [10] *W. Oppolzer & W. Fröstl*, *Helv. Chim. Acta* **58**, 590 (1975).
- [11] *H. W. Gschwend, A. O. Lee & H.-P. Meier*, *J. Org. Chem.* **38**, 2169 (1973).
- [12] *H. W. Gschwend & H.-P. Meier*, *Angew. Chem.* **84**, 291 (1972).
- [13] *H. W. Gschwend*, *Helv. Chim. Acta* **56**, 1763 (1973).
- [14] *W. Oppolzer, R. Achini, E. Pfenninger & H. P. Weber*, *Helv. Chim. Acta* **59**, 1186 (1976).
- [15] *W. Oppolzer & R. L. Snowden*, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4187.
- [16] *F. Näf, R. Decorzant & W. Thommen*, *Helv. Chim. Acta* **62**, 114 (1979).
- [17] *S. R. Wilson & D. T. Mao*, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 6289 (1978).