

Zur Regioselektivität einiger *Lewis*-Säuren bei der katalysierten *Diels-Alder*-Reaktion von Cyclopentadien mit Mesityloxid

Synthesen in der Isocamphanreihe, 16. Mitt.¹

Kurze Mitteilung

Johann Bachner, Ulrike Huber² und Gerhard Buchbauer*

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien,
A-1090 Wien, Österreich

(Eingegangen 23. Januar 1981. Angenommen 9. Februar 1981)

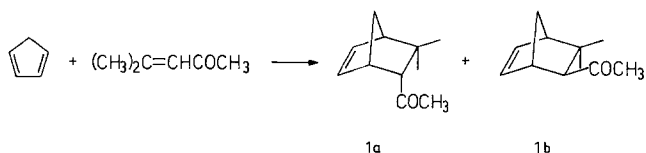
Synthesis in the Isocamphane Series, XVI. The Regioselectivity of Some Lewis Acids in the Catalyzed Diels-Alder-Reaction of Cyclopentadiene and Mesityloxide (Short Communication)

The regioselectivity of 9 *Lewis* acids in the catalyzed *Diels-Alder*-reaction of cyclopentadiene and mesityloxide is described and the *endo:exo*-ratio of **1 a** and **1 b** determined by quantitative HPLC- and ¹H-NMR-measurements. The reaction mixture of **1 a** + **1 b** normally contains more of the *endo* epimer **1 a**, e.g. 3:1 for **1 a**:**1 b**, and is therefore in agreement with the *endo* rule, only TiCl₄ favors the *exo* epimer **1 b**.

(*Keywords: Diels-Alder reaction; Endo:exo ratio; Endo rule; Lewis acids; Regioselectivity*)

In einer früheren Arbeit³ beschrieben wir die Darstellung der bicyclischen Ketone **1 a** und **1 b** durch katalysierte *Diels-Alder*-Reaktion von Cyclopentadien und Mesityloxid. Wir untersuchten diese Cycloaddition vor allem im Hinblick einer Ausbeutesteigerung und variierten Lösungsmittel, Temperatur, Druck und Katalysator. Eine gaschromatographische Analyse des Produktgemisches **1 a** + **1 b** ergab bei der mit AlCl₃ katalysierten Reaktion ein Verhältnis von etwa 3 Teilen **1 a** zu 1 Teil **1 b**, was durchaus der *endo*-Regel von Alder⁴ entsprach. Von den anderen *Lewis*säuren wurde ein ähnliches Verhalten angenommen und deshalb das Epimerenverhältnis nicht weiter untersucht.

Göring und Chiu Shan Chang⁵ berichteten im Zusammenhang mit ähnlichen Versuchen über die Regioselektivität von $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ bei der Diensynthese von Methylcyclopentadien mit α -Chloracrylnitril, wodurch wir erneut auf die Frage der Regioselektivität aufmerksam gemacht wurden. In der Hoffnung, einen Katalysator zu finden, der sich noch stärker als AlCl_3 als *endo*-dirigierend erweisen und somit den Zugang zu *endo*-konfigurierten Isocamphanen erleichtern könnte, wiederholten wir die in ³ beschriebenen Versuche vor allem im Hinblick auf das Epimerenverhältnis und unter Miteinbeziehung dieses neuen Katalysators. Gefördert wurde diese Untersuchung außerdem durch die leichte und einfache analytische Trennung der beiden Epimeren **1a** und **1b** mittels HPLC, über die wir vor kurzem berichteten⁶.



In der Tabelle ist das Epimerenverhältnis der *Diels-Alder*-Produkte dieser [4 + 2]-Cycloaddition in Abhängigkeit der verschiedenen *Lewis*-säuren angegeben. Die quantitative Bestimmung erfolgte zunächst durch Ausmessen der Peakflächen im HPLC-Chromatogramm und dann durch Vergleich der Integrationsstufen der Methylgruppensignale im ¹H-NMR-Spektrum. Nach ⁷ erscheinen die Signale der geminalen Dimethylgruppe von **1a** bei 0,82 und 1,42 ppm, jene von **1b** bei 1,04 und 1,08 ppm*, so daß bei einer Mischung von **1a** und **1b** 4 Methylgruppensignale beobachtet und die 3 Protonen der stärker abgeschirmten *exo*-ständigen Methylgruppe von **1a** bei 0,82 ppm leicht zu den 6 Protonen der geminalen Dimethylgruppe von **1b** bei 1,04 und 1,08 ppm in Relation gesetzt werden können. Wie man aus Tab. 1 ersehen kann, sind die Unterschiede in den Ergebnissen der beiden Meßmethoden minimal.

Die in der Tabelle ebenfalls angeführten Brechungsindices zeigen deutlich bei den Mischungen mit größerem *endo*-Anteil einen um etwa $2 \cdot 10^{-3}$ Einheiten erhöhten Wert. Diese Beobachtung stimmt mit einer schon früher für gesättigte Bicyclo-[2.2.1]-heptane aufgestellten Regel überein⁸, erlaubt aber keine Aussagen in bezug auf das Epimerenverhältnis.

* Herrn Dr. P. Rüedi, Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich, danken wir für die Aufnahme und genaue Interpretation der 200-MHz-¹H-NMR-Spektren von **1a** und **1b**.

Tabelle 1. Brechungsindex und Epimerenverhältnis von **1a**:**1b** in Abhängigkeit von verschiedenen Lewissäuren

Katalysator	n_D^{25}	Epimerenverhältnis <i>endo</i> : <i>exo</i>	
		durch HPLC-Messung	durch $^1\text{H-NMR}$ -Messung
AlCl_3^{a}	1,4840	75:25	77:23
FeCl_3^{a}	1,4840	63:37	68:32
SbCl_5^{a}	1,4845	63:37	67:33
SnCl_4^{a}	1,4845	67:33	73:27
BF_3^{a}	1,4849	70:30	74:26
ZnCl_2^{a}	1,4840	79:21	80:20
$\text{Cu}(\text{BF}_4)_2^{\text{b}}$	1,4844	62:38	61:39
TiCl_4^{a}	1,4820	21:79	16:84
$\text{AlCl}_3/\text{TiCl}_4$	—	35:65	35:65

^a Ausbeute an **1a** + **1b** siehe Lit.³.

^b Ausbeute an **1a** + **1b**: 7,1 g (6,4% bez. auf Cyclopentadien).

Interessant und überraschend ist, daß von den eingesetzten Katalysatoren TiCl_4 das Epimerenverhältnis „umdreht“, d. h. TiCl_4 dirigiert überwiegend diese *Diels-Alder*-Reaktion gegen die *endo*-Regel und sogleich in die thermodynamisch günstigere *exo*-Position. Diese Tendenz von TiCl_4 ist auch im Gemisch mit AlCl_3 zu erkennen, wenngleich hier der Einfluß des *endo*-dirigierenden AlCl_3 diese Selektivität abschwächt.

Es ist bekannt, daß bei höherer Reaktionstemperatur, bei Verwendung von polaren Lösungsmitteln und bei verschiedenen Substituenten im Dienophil die *endo*-Regel nicht immer erfüllt werden muß⁹, doch können diese Faktoren bei unseren Versuchen nicht zur Erklärung der *exo*-Bevorzugung durch TiCl_4 herangezogen werden, da wir alle Additionen unter identischen Bedingungen durchführten. Eine Regioselektivität von Lewissäuren bei der Katalyse von *Diels-Alder*-Reaktionen wurde schon mehrmals beobachtet^{5,10-14}, doch meistens mit dem Ergebnis, daß der stereochemische Verlauf dieser Diensynthese nicht beeinflußt wird, wenn man von der deutlichen Bevorzugung der *cis*-Addition, die manchmal sogar zu reinen *endo*-Produkten führt¹⁴, absieht. Wir sind nun in der Lage, ein weiteres Beispiel zu den wenigen bisher in der Lit. angeführten Ausnahmen¹⁵⁻¹⁷ von der durch Lewissäuren verstärkten *endo*-Lenkung der *Diels-Alder*-Reaktion anzufügen. Eine Erklärung für so eine Katalysatorselektivität versuchten Reusch und Mitarb. zu geben, indem sie die unterschiedliche Art und Stärke der Komplexbildung zwischen Dienophil und Lewissäure als selektierenden Faktor hervorhoben¹⁸.

Experimenteller Teil

Die Aufnahme der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren erfolgte mit dem Spektrometer Varian T60; Geräte und Bedingungen für die HPLC werden in Lit.⁶ beschrieben. Die Reaktionsbedingungen für die *Diels-Alder*-Reaktion, die Aufarbeitung und die analytischen Daten sind bis auf die Mengen der Edukte (hier: 1 mol Mesityloxid, 0,6 mol Cyclopentadien, 100 ml CH_2Cl_2) in Lit.³ angeführt.

Der Firma *Dragoco*, Wien-Liesing, danken wir für ihre Unterstützung.

Literatur

- ¹ 15. Mitt.: *Buchbauer, G., Pernold, W., Rassl, D., Blach, B.*, Mh. Chem. **112**, 517 (1981).
- ² Teil der Diplomarbeit von *Huber, U.*, Universität Wien, 1980.
- ³ *Buchbauer, G., Hana, G. W., Koch, H.*, Mh. Chem. **107**, 387 (1976).
- ⁴ *Alder, K., Stein, G.*, Angew. Chem. **50**, 510 (1937).
- ⁵ *Göring, H. L., Chang, Chiu-Shan.* J. Org. Chem. **40**, 2565 (1975).
- ⁶ *Rüedi, P., Bachner, J., Buchbauer, G.*, J. High Resol. Chromatog. u. Chromatog. Commun. **4**, 40 (1981).
- ⁷ *Buchbauer, G.*, Sci. Pharm. **45**, 196 (1977).
- ⁸ *Bode, H.*, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 1167 (1937).
- ⁹ *Berson, J. A., Hamlet, Z., Mueller, W. A.*, J. Amer. Chem. Soc. **84**, 297 (1962).
- ¹⁰ *Inukai, T., Kojima, T.*, J. Org. Chem. **36**, 924 (1971); und weitere dort angeführte Literatur.
- ¹¹ *Sauer, J.*, Angew. Chem. **79**, 76 (1967).
- ¹² *Feuer, J., Herndon, W. C., Hall, L. H.*, Tetrahedron **24**, 2575 (1968).
- ¹³ *Houk, K. N., Strozier, R. W.*, J. Amer. Chem. Soc. **95**, 4094 (1973).
- ¹⁴ *Sauer, J., Lang, D., Wiest, H.*, Chem. Ber. **97**, 3208 (1964); *Sauer, J., Kredel, J.*, Tetrahedron Lett. **1966**, 731.
- ¹⁵ *Lutz, E. F., Bailey, G. M.*, J. Amer. Chem. Soc. **86**, 3899 (1964).
- ¹⁶ *Jain, P. C., Mukerjee, Y. N., Anand, N.*, J. Amer. Chem. Soc. **96**, 2996 (1974).
- ¹⁷ *Dickinson, R. A., Kubela, R., McAlpine, G. A., Stojanac, Z., Valenta, Z.*, Canad. J. Chem. **50**, 2377 (1972); *Stojanac, Z., Dickinson, R. A., Stojanac, N., Woznouw, R., Valenta, Z.*, Canad. J. Chem. **53**, 616 (1975).
- ¹⁸ *Tou, J. S., Reusch, W.*, J. Org. Chem. **45**, 5012 (1980).

Eigentümer: Österreichische Akademie der Wissenschaften, Dr. Ignaz Seipel-Platz 2, A-1010 Wien. — Herausgeber: Österreichische Akademie der Wissenschaften, Dr. Ignaz Seipel-Platz 2, A-1010 Wien, und Verein Österreichischer Chemiker, Eschenbachgasse 9, A-1010 Wien. — Verlag: Springer-Verlag, Mülkerbastei 5, A-1011 Wien. — Für den Textteil verantwortlich: Doz. Dr. Otmar Hofer, Währinger Straße 38, A-1090 Wien. — Für den Anzeigenteil verantwortlich: Mag. Bruno Schweder, Mülkerbastei 5, A-1011 Wien. — Druck: Adolf Holzhausens Nachfolger, Kändlgasse 19-21, A-1070 Wien.