

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)

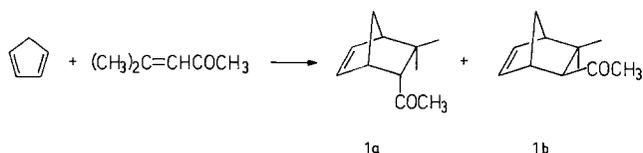
Synthesis in the Isocamphane Series, XVI. The Regioselectivity of Some Lewis Acids in the Catalyzed Diels-Alder-Reaction of Cyclopentadiene and Mesityloxide (Short Communication)

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 *Lewis*säuren

Katalysator	n_D^{22}	Epimerenverhältnis <i>endo</i> : <i>exo</i>	
		durch HPLC-Messung	durch ¹ 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
Cu(BF ₄) ₂ ^b	1,4844	62:38	61:39
TiCl ₄ ^a	1,4820	21:79	16:84
AlCl ₃ /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 TiCl₄ das Epimerenverhältnis „umdreht“, d. h. TiCl₄ dirigiert überwiegend diese *Diels-Alder*-Reaktion gegen die *endo*-Regel und sogleich in die thermodynamisch günstigere *exo*-Position. Diese Tendenz von TiCl₄ ist auch im Gemisch mit AlCl₃ zu erkennen, wenngleich hier der Einfluß des *endo*-dirigierenden AlCl₃ 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 TiCl₄ herangezogen werden, da wir alle Additionen unter identischen Bedingungen durchführten. Eine Regioselektivität von *Lewis*säuren 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 *Lewis*säuren 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 *Lewis*säure 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.