

Photochemie von Aminoketonen, 12. Mitt. [1]: Zum Verhalten rotamerer N-Acylglycinester in der photochemischen Glycin → Prolin-Umwandlung

Frank Kernchen und Hans-Georg Henning*

Fachgruppe Organische Synthese, Sektion Chemie, Humboldt-Universität zu Berlin,
DDR-1040 Berlin, Deutsche Demokratische Republik

Photochemistry of Aminoketones, XII [1]. The Behaviour of N-Acylglycinate Rotamers in the Photochemical Glycine → Proline Conversion

Summary. The rate of the diastereoselective generation of methyl 3*r*,2*t*-N-acyl-3-hydroxy-3-phenylprolinates **5** from n,π^* -excited methyl N-acyl-N-(β -benzoylethyl)-glycinates **4** depends on the height of the barrier ΔG_c^\ddagger of amide rotation in the educts. Exclusively that rotamer cyclizes, which in the excited state is favoured sterically and by assistance of the amide or ester group for the transfer of the δ -H radical. The progress of the proline formation is determined by the rate of reproducing the favoured rotamer by the isomerization of the unfavoured.

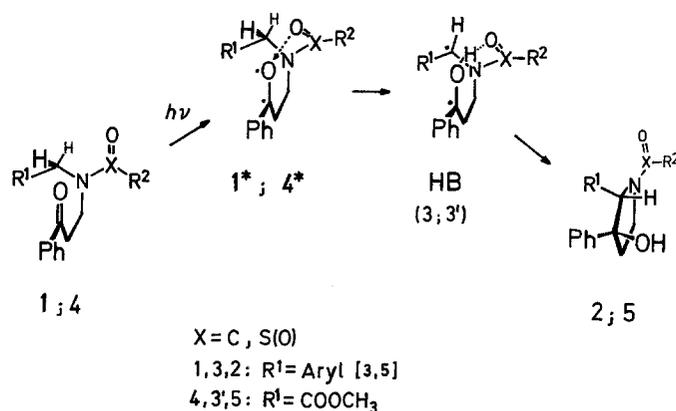
Keywords. Methyl N-acyl-N-(β -benzoylethyl)-glycinates; Methyl N-acyl-3-hydroxy-3-phenylprolinates; Photocyclization; Barrier of amide rotation.

Einleitung

n,π^* -Angeregte β -Aminopropiophenone $C_6H_5-CO-CH_2-CH_2-NR^1R^2$ (R^1 und $R^2 = H$ oder Alkyl) reagieren in etherischen Lösungsmitteln (Diethylether, THF) unselektiv zu Produktgemischen, in denen u. a. Aminocyclopropanole auftreten [2]. Wir konnten zeigen, daß Photoreaktionen dieses Typs bei Wahl bestimmter Bedingungen mit hoher Selektivität ablaufen und für interessante Synthesen genutzt werden können [3—6]. So bewirkt z. B. Benzen als Lösungsmittel eine Regioselektivität im Sinne der Übertragung eines δ -H-Radikals aus R^1 bzw. R^2 mit nachfolgender intramolekularer Radikalrekombination zum Pyrrolidinring. Eine Cyclopropanolbildung wird weitgehend unterdrückt. Die Einführung einer N-Acylgruppe (z. B. $R^1 = CO$ -Alkyl, CO -Aryl oder Tosyl) fördert die Regioselektivität und bewirkt darüber hinaus einen diastereoselektiven Ringschluß im letzten Reaktionsschritt.

Obwohl einige indirekte Argumente für den stereochemischen Einfluß der N-Acylgruppe in den kurzlebigen Intermediaten **1*** und **HB** (Hydroxybiradikal) angegeben werden können, kommt man wegen der experimentellen Probleme über Modellvorstellungen nicht hinaus. Diese Modelle gehen von einer Beteiligung der N-Acyl-Carbonyl- bzw. $-SO_2$ -Gruppe an einer Wechselwirkung mit dem elektro-

nenarmen Ketocarbonyl-Sauerstoffatom in **1*** oder mit der OH-Gruppe in **HB** aus, die zur sterischen Abschirmung der einen Seite des entstehenden Pyrrolidinrings führt und den Substituenten R^1 im Produkt **2** daher bevorzugt in die relative *cis*-Position zum Phenylsubstituenten an C-3 drängt.



Diese Vorstellung setzt eine hohe Beweglichkeit der N-Acylgruppierung, so u.a. auch eine relativ niedrige Rotationsbarriere um die N-XO-Bindung, voraus, wie sie z. B. für Sulfonamide ($X = \text{SO}$) bekannt ist [7]. Ziel unserer Bemühungen, die selektivitätsfördernde Rolle der N-Acylgruppe in den Photocyclisierungen von β -Amidoalkylketonen **1** aufzuklären, war daher die Einbeziehung von N-Acylgruppen mit unterschiedlicher Barriere ΔG_c^\ddagger der inneren Rotation in die Edukte **1** und die Untersuchung des Photoverhaltens einer repräsentativen Reihe dieser Spezies mit dem Rückschluß auf Beziehungen zwischen ΔG_c^\ddagger und dem Ausmaß der Regio- bzw. Diastereoselektivität der **1** \rightarrow **2**-Reaktion.

Ergebnisse

In Fortsetzung unserer Untersuchungen zur photochemischen Glycin \rightarrow Prolin-Umwandlung [4] stellten wir zwölf N-Acyl-(β -benzoyl-ethyl)-glycinmethylester **4 a—m** her (Tabelle 1), deren N-Acylgruppen den folgenden Gesichtspunkten entsprechend gewählt wurden: (a) Innerhalb der Reihe **4 a—f** mit Alkyl-CO—N sollte Einflüssen unterschiedlicher aliphatischer Acylgruppen auf das Photoverhalten nachgegangen werden. (b) In **4 g—i** mit Aryl-CO—N wurden Amide mit hohen Rotationsbarrieren angestrebt. (c) Zusammen mit den Sulfonamiden **4 k—m** mit

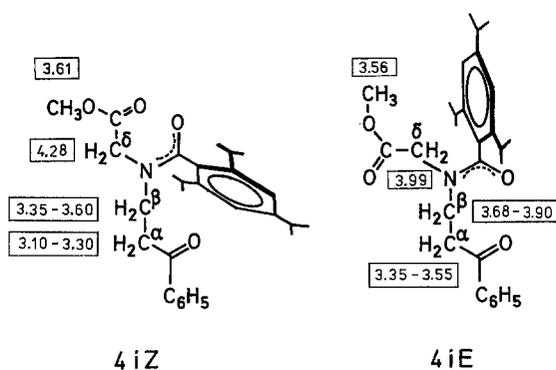


Tabelle 1. N-Acyl-N-(β -benzoylethyl)-glycinmethylester 4

$\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{Acyl}}{\text{N}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OCH}_3$				
4	Acyl	UV (CH ₃ OH)	MS	¹ H-NMR (CDCl ₃)
	Schmp. (°C)	λ_{max} (lg ϵ) (nm)	m/e (%) ^b	δ (ppm)
	Ausb. (%) ^a	IR (CHCl ₃) (cm ⁻¹)		
a	CO—CH ₃	281 (3.01)	263 (6)	1.91/2.14 (2 s, 3 H, CO—CH ₃)
		315 (1.93)	220 (80)	3.13—3.39 (t, 2 H, CH ₂ —CH ₂ —N)
	73—74.5		162 (100)	3.58/3.61 (2 s, 3 H, OCH ₃)
		1 749	133 (20)	3.63—3.89 (t, 2 H, CO—CH ₂ —CH ₂)
		1 682	116 (33)	4.04/4.15 (2 s, 2 H, N—CH ₂ —CO)
	84 (1.)	1 648	105 (90)	7.20—8.00 (m, 5 H, arom)
b	CO—C ₂ H ₅	280 (2.99)	277 (4)	0.86—1.23 (m, 3 H, CH ₂ —CH ₃)
		315 (1.90)	220 (84)	1.94—2.55 (m, 2 H, CH ₂ —CH ₃)
	112—113.5		162 (100)	3.06—3.40 (m, 2 H, CH ₂ —CH ₂ —N)
			133 (17)	3.56/3.59 (2 s, 3 H, OCH ₃)
		1 748	116 (28)	3.58—3.88 (t, 2 H, CO—CH ₂ —CH ₂)
	81 (1.)	1 682	105 (92)	4.00/4.11 (2 s, 2 H, N—CH ₂ —CO)
		1 649	102 (26)	7.19—8.00 (m, 5 H, arom)
c	CO— ⁱ C ₃ H ₇	280 (3.01)	291 (4)	0.83—1.19 (m, 6 H, 2 CH ₃)
		317 (1.90)	220 (87)	2.20—3.00 (m, 1 H, CH)
	101—103		162 (74)	3.06—3.34 (m, 2 H, CH ₂ —CH ₂ —N)
			133 (13)	3.54/3.56 (2 s, 3 H, OCH ₃)
		1 750	116 (15)	3.54—3.88 (t, 2 H, CO—CH ₂ —CH ₂)
	60 (1.)	1 683	105 (78)	3.95/4.11 (2 s, 2 H, N—CH ₂ —CO)
		1 648	102 (22)	7.19—7.94 (m, 5 H, arom)
d	CO— ⁱ C ₄ H ₉	281 (3.03)	305 (3)	0.63—1.06 (m, 6 H, 2 CH ₃)
		316 (1.95)	220 (100)	1.75—2.33 (m, 3 H, CH ₂ —CH)
	40—43		162 (96)	3.05—3.39 (m, 2 H, CH ₂ —CH ₂ —N)
			133 (14)	3.55/3.58 (2 s, 3 H, OCH ₃)
		1 750	116 (21)	3.55—3.88 (t, 2 H, CO—CH ₂ —CH ₂)
	75 (1.)	1 681	105 (84)	4.00/4.13 (2 s, 2 H, N—CH ₂ —CO)
		1 644	102 (29)	7.13—8.00 (m, 5 H, arom)
e	CO— ⁱ C ₄ H ₉	281 (3.01)	305 (1)	1.20 (s, 9 H, C—CH ₃)
		316 (2.00)	220 (52)	3.13—3.38 (t, 2 H, CH ₂ —CH ₂ —N)
	58—61		162 (20)	3.63—3.94 (t, 2 H, CO—CH ₂ —CH ₂)
		1 750	133 (8)	3.64 (s, 3 H, OCH ₃)
		1 682	116 (3)	4.09 (s, 2 H, N—CH ₂ —CO)
	40 (1.)	1 630	105 (55)	7.31—8.00 (m, 5 H, arom)

Tabelle 1 (Fortsetzung)

4	Acyl Schmp. (°C) Ausb. (%) ^a	UV (CH ₃ OH) λ_{\max} (lg ϵ) (nm) IR (CHCl ₃) (cm ⁻¹)	MS m/e (%) ^b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ (ppm)
f	CO—CF ₃ 40—43 71 (4.)	281 (3.03) 317 (2.02) 1 754 1 694	317 (5) 220 (15) 133 (10) 105 (100) 91 (20)	3.13—3.50 (m, 2 H, CH ₂ —CH ₂ —N) 3.50—4.00 (m, 2 H, CO—CH ₂ —CH ₂) 3.56/3.61 (2 s, 3 H, OCH ₃) 4.11/4.31 (2 s, 2 H, N—CH ₂ —CO) 7.19—8.00 (m, 5 H, arom)
g	CO—C ₆ H ₅ 66—67.5 60 (2.)	242 (4.21) 316 (1.81) 1 748 1 682, 1 635	325 (2) 220 (15) 105 (100) 77 (54) 51 (18)	3.01—3.62 (m, 2 H, CH ₂ —CH ₂ —N) 3.62 (s, 3 H, OCH ₃) 3.64—4.00 (m, 2 H, CO—CH ₂ —CH ₂) 4.13/4.25 (2 s, 2 H, N—CH ₂ —CO) 7.20—8.10 (m, 10 H, arom)
h	CO—Ar' ^c 101—103 70 (3.)	243 (4.07) 317 (1.65) 1 746, 1 680, 1 642, 1 633	367 (5) 352 (6) 220 (14) 147 (100) 146 (28) 119 (26)	2.04/2.23 (2 s, 9 H, 3 CH ₃) 2.89—3.13 (m, 2 H, CH ₂ —CH ₂ —N) 3.44—3.94 (m, 2 H, CO—CH ₂ —CH ₂) 3.55/3.65 (2 s, 3 H, OCH ₃) 4.00/4.28 (2 s, 2 H, N—CH ₂ —CO) 6.70—8.00 (m, 7 H, arom)
iE	CO—Ar'' ^d 110—113 30 (3.)	243 (4.15) 315 (1.90) 1 750 1 681 1 634	451 (5) 408 (3) 231 (100) 230 (97) 105 (34) 91 (17) 77 (26)	0.70—1.30 (m, 18 H, 6 CH ₃) 2.50—3.00 (m, 3 H, 3 CH) 3.35—3.55 (m, 2 H, CH ₂ —CH ₂ —N) 3.56 (s, 3 H, OCH ₃) 3.68—3.90 (m, 2 H, CO—CH ₂ —CH ₂) 3.99 (s, 2 H, N—CH ₂ —CO) 6.96—8.04 (m, 7 H, arom)
iZ	CO—Ar'' ^d 88—91 50 (3.)	243 (4.13) 316 (1.95) 1 747 1 681 1 640	451 (4) 408 (3) 231 (100) 230 (82) 105 (33) 91 (15) 77 (27)	0.90—1.30 (m, 18 H, 6 CH ₃) 2.66—3.06 (m, 3 H, 3 CH) 3.10—3.30 (m, 2 H, CH ₂ —CH ₂ —N) 3.35—3.60 (m, 2 H, CO—CH ₂ —CH ₂) 3.61 (s, 3 H, OCH ₃) 4.28 (s, 2 H, N—CH ₂ —CO) 7.00—7.85 (m, 7 H, arom)
k	SO ₂ C ₆ H ₄ —CH ₃ 77—79 85 (1.)	238 (4.29) 317 (1.85) 1 754 1 682 1 337, 1 165	316 (2) 242 (9) 220 (100) 184 (25) 132 (20) 105 (7)	2.31 (s, 3 H, <i>p</i> -CH ₃) 3.19—3.66 (m, 4 H, 2 CH ₂) 3.48 (s, 3 H, OCH ₃) 4.06 (s, 2 H, N—CH ₂ —CO) 7.05—7.93 (m, 9 H, arom)

Tabelle 1 (Fortsetzung)

4	Acyl Schmp. (°C) Ausb. (%) ^a	UV(CH ₃ OH) λ_{\max} (lg ϵ) (nm) IR (CHCl ₃) (cm ⁻¹)	MS <i>m/e</i> (%) ^b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ (ppm)
l	SO ₂ -Ar' ^c	286 (3.33)	344 (1)	2.14 (s, 3 H, <i>p</i> -CH ₃)
		316 (1.74)	220 (26)	2.49 (s, 6 H, 2 <i>o</i> -CH ₃)
	96—97	1 754	183 (14)	3.00—3.25 (t, 2 H, CH ₂ —CH ₂ —N)
		1 683	148 (11)	3.48—3.73 (t, 2 H, CO—CH ₂ —CH ₂)
	40 (1.)	1 320	134 (21)	3.53 (s, 3 H, OCH ₃)
	1 162	132 (20)	4.00 (s, 2 H, N—CH ₂ —CO)	
		119 (100)	6.78—7.84 (m, 7 H, arom)	
m	SO ₂ -Ar'' ^d	286 (3.09)	428 (1)	1.00—1.31 (m, 18 H, 6 CH ₃)
		319 (1.54)	267 (15)	2.58—2.91 (q, 1 H, <i>p</i> -CH)
	84—86	1 754	251 (10)	3.13—3.38 (t, 2 H, CH ₂ —CH ₂ —N)
		1 682	246 (20)	3.50—3.75 (t, 2 H, CO—CH ₂ —CH ₂)
	45 (1.)	1 320	217 (28)	3.56 (s, 3 H, OCH ₃)
1 158		187 (26)	3.85—4.19 (m, 2 H, 2 <i>o</i> -CH)	
		159 (11)	4.04 (s, 2 H, N—CH ₂ —CO)	
		154 (14)	7.05—7.88 (m, 7 H, arom)	

^a Acylierungsvarianten: 1. Säurechlorid/Pyridin/Kühlung, 2. Benzoesäureanhydrid/wäßr. NaHCO₃, 3. Säurechlorid/(C₂H₅)₃N/Ether/Kühlung, 4. (CF₃—CO)₂O ohne Lösungsmittel

^b Fragmente der höchsten Massenzahlen (Molpeak fett gedruckt)

^c Ar' = 2,4,6-Trimethyl-phenyl

^d Ar'' = 2,4,6-Tris-isopropyl-phenyl

gleichen Arylresten, aber tiefen Rotationsbarrieren sollten auch für aromatische Acylgruppen vergleichende Untersuchungen ermöglicht werden.

Im Falle des 2,4,6-Tris-isopropylbenzamids **4i** gelang die Auftrennung der beiden bei Zimmertemperatur stabilen Rotameren **4iE** und **4iZ** durch präparative Säulenchromatographie an Kieselgel 60 (Cyclohexan/Essigester 75/25) [1].

In Anlehnung an Staab und Lauer [8] wurde die Zuordnung der Rotamerenstruktur ausgehend von den anisotropen Zusatzfeldern der Amidgruppe und des Aromaten im ¹H-NMR-Spektrum vorgenommen. Aufgrund des Aromaten-Anisotropiekegels [9] erscheint das Signal einer zum Aromaten *Z*-ständigen CH₂-Gruppe hochfeldverschoben. Dieser Effekt läßt sich besonders gut an den Singletts der δ -CH₂-Gruppen ($\Delta\delta = 0.29$ ppm), weniger deutlich, aber im Trend richtig, an den Multipletts der β - und α -CH₂-Gruppen ablesen (zu diesem Verfahren s. auch [10]). Die Bezeichnungen *Z* und *E* folgen der Nomenklatur von Cahn, Ingold, Prelog [11], bezogen auf die N \cdots CO-Bindung.

Für **4a—i** wurden die Energiebarrieren ΔG_c^\ddagger der inneren Amidrotation durch Messung der Temperaturabhängigkeit der ¹H-NMR-Spektren bestimmt (Tabelle 2); die Auswertung erfolgte nach [12].

Aus den UV-Daten der Tabelle 1 geht hervor, daß die Amide **4 a—m** eine wenig intensive, aber gut abgesetzte Absorptionsbande oberhalb 300 nm besitzen, die der n, π^* -Anregung der Ketocarbonylgruppe entspricht. Einstrahlung in diese Bande führte in jedem Fall zu einem dünn-schichtchromatographisch gut verfolgbaren Abbau der Edukte **4**. Mit Hilfe der Hochleistungsflüssigchromatographie wurde dieser Prozeß ebenso wie die Entstehung der Prolinderivate **5** quantitativ erfaßt. Die Abb. 1 gibt einige repräsentative **4**-Abbau- und **5**-Aufbaukurven für vergleichende einstündige Bestrahlungen an. Die Photolysen der Glycinester **4 a, c—e, g, k—m** führten zu je einem Prolinester. **5 b, f** und **i** konnten im Gegensatz zu den anderen Prolinestern (Tabelle 3) nicht in reiner Form isoliert werden.

Die Zuordnung der Strukturen der Photoprodukte **5** gründet sich in erster Linie auf die $^1\text{H-NMR}$ -Daten (Näheres bei [4]). Danach liegen in jedem Fall die Diastereomeren mit der $3r, 2t$ -Struktur vor.

Tabelle 2. Parameter der inneren Rotation der N-Acyl-glycinester-Rotameren **4(A)** und **4(B)**

4	$^1\text{H-NMR}^a$ (Hz)		Signalpopu- lation ^b		$\tau \cdot \Delta v^c$	T_c (K)	$\Delta G_c^\ddagger^d$ (kJ mol ⁻¹)	
	$\nu_{(A)}$ $\nu_{(B)}$	Δv	$P_{(A)}$ $P_{(B)}$	Δp			(A) (B)	Mittel- wert
a	344 363.2	19.2	0.635 0.365	0.270	0.316	365	78.9 80.6	79.8
b	320 338.4	18.4	0.640 0.360	0.280	0.317	363	78.6 80.3	79.5
c	339.2 360.8	21.6	0.610 0.390	0.220	0.301	348	74.7 76.0	75.4
d	400 425	25.0	0.690 0.310	0.380	0.338	361	77.2 79.6	78.4
e	312 352.8	40.8	0.773 0.227	0.546	0.371	289	60.0 62.9	61.5
f	424 442	18.0	0.604 0.396	0.208	0.300	377	81.8 83.1	82.5
g	337.6 345.6	8.0	0.692 0.308	0.384	0.340	303	67.2 69.2	68.2
h	394 426	32.0	0.324 0.676	0.352	0.333	> 473	> 101 > 104	> 103
i	397 428	31.0	0.396 0.604	0.208	0.300	> 473	> 101 > 103	> 102

^a $\nu_{\text{N-CH}_2\text{-CO}}$; für **4 a, b, c, e, g** bei 80 MHz, für **4 d, f, h, i** bei 100 MHz. **4 e, g** in CDCl_3 , alle anderen **4** in $\text{DMSO}-d_6$ (Vergleichbarkeit mit Tabelle 1 wegen anderer Meßtemperaturen nicht gegeben)

^b $P_{(A)} + P_{(B)} = 1$

^c Graphisch ermittelt nach [12]

^d $\Delta G_c^\ddagger = 19.134 \cdot T_c \cdot (10.62 + \lg [T_c/\Delta v] + \lg [\tau \cdot \Delta v / (1 \pm \Delta p)])$

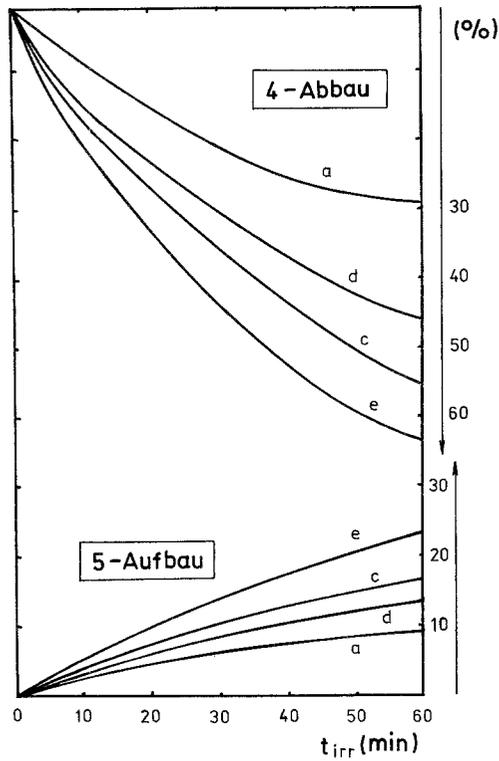


Abb. 1. HPLC-Kontrolle der 4 → 5-Reaktion im Verlauf einer Stunde

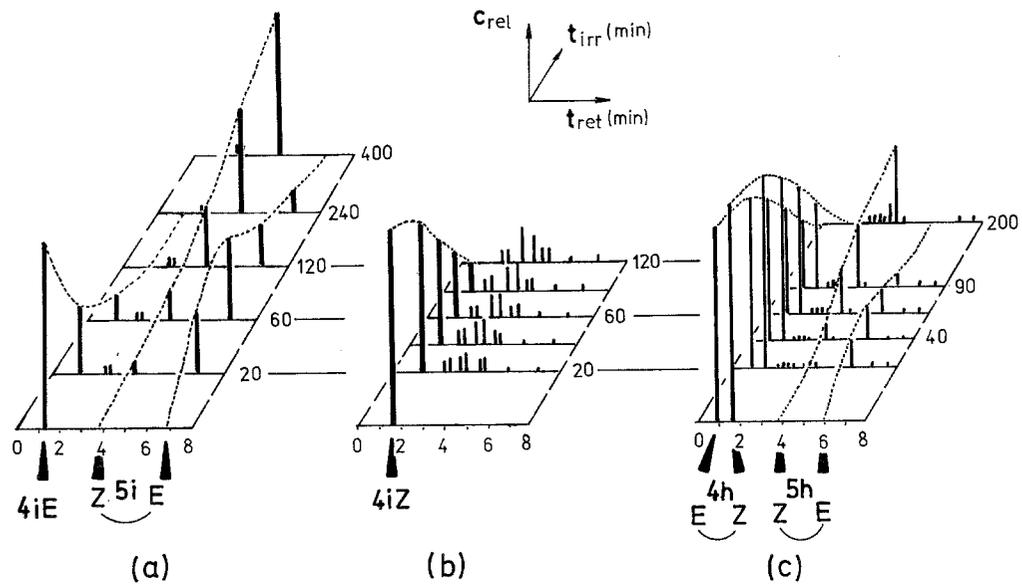


Abb. 2. HPLC-Kontrolle der Photoreaktionen von (a) 4iE, (b) 4iZ, (c) 4hE + Z

Aus den Ansätzen der Langzeitbestrahlungen der Glycinerester **4h** und **4iE** wurden entsprechende **5** isoliert, die als *Z*-Rotamere anzusehen sind. Um dieses Phänomen aufzuklären, wiederholten wir die **4iE**-Photolyse mit häufiger Probenentnahme [1]. Die HPLC-Untersuchung führte zu dem in Abb. 2a gezeigten Ergebnis. Die Vermutung, daß ein primär gebildetes **5iE**-Rotamer anschließend

Tabelle 3. N-Acyl-3-hydroxy-3-phenyl-prolinmethylester 5

5	Acyl Schmp. (°C) Ausb. (%) ^a	IR (KBr) (cm ⁻¹)	MS <i>m/e</i> (%)	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ (ppm)
a	CO—CH ₃ 138—141 25 (9)	3 265 1 766 1 627	263 (16) 220 (95) 162 (100) 133 (57) 105 (92) 77 (52) 43 (77)	1.88—2.01 (d, 3 H, CO—CH ₃) 2.16—2.44 (m, 2 H, C—CH ₂) 3.30—3.88 (m, 2 H, N—CH ₂) 3.35 (s, 1 H, OH) 3.58 (s, 3 H, OCH ₃) 4.46/4.60 (2 s, 1 H, CH) 7.13—7.48 (m, 5 H, arom)
c	CO- ⁱ C ₃ H ₇ 147—149 35 (17)	3 305 1 764 1 622	291 (8) 220 (100) 162 (69) 133 (30) 105 (58) 77 (29) 71 (25) 43 (78)	1.03—1.20 (m, 6 H, 2 CH ₃) 2.15—2.44 (m, 2 H, C—CH ₂) 2.43—2.73 (q, 1 H, ⁱ Pr-CH) 3.34 (s, 1 H, OH) 3.60 (s, 3 H, OCH ₃) 3.63—3.94 (m, 2 H, N—CH ₂) 4.38 (s, 1 H, CH) 7.13—7.44 (m, 5 H, arom)
d	CO- ⁱ C ₄ H ₉ 122—124 33 (15)	3 280 1 764 1 623	305 (6) 220 (100) 162 (84) 105 (45) 77 (20) 57 (42)	0.69—1.00 (m, 6 H, 2 CH ₃) 1.88—2.44 (m, 5 H, C—CH ₂ , CH—CH ₂) 3.25—3.88 (m, 3 H, N—CH ₂ , OH) 3.61 (s, 3 H, OCH ₃) 4.50/4.63 (2 s, 1 H, CH) 7.13—7.50 (m, 5 H, arom)
e	CO- ⁱ C ₄ H ₉ 141—143 43 (25)	3 345 1 764 1 605	305 (1) 220 (82) 162 (12) 133 (31) 105 (48) 77 (21) 57 (100)	1.26 (s, 9 H, 3 CH ₃) 2.22—2.42 (m, 2 H, C—CH ₂) 3.10 (s, 1 H, OH) 3.64 (s, 3 H, OCH ₃) 3.72—4.11 (m, 2 H, N—CH ₂) 4.74 (s, 1 H, CH) 7.20—7.50 (m, 5 H, arom)
g	CO—C ₆ H ₅ 138—139 60 (41)	3 250 1 755 1 620	325 (6) 220 (57) 133 (14) 105 (100)	2.15—2.40 (m, 2 H, C—CH ₂) 3.21 (s, 1 H, OH) 3.40—4.10 (m, 2 H, N—CH ₂) 3.68 (s, 3 H, OCH ₃) 4.94 (s, 1 H, CH) 7.20—7.70 (m, 10 H, arom)

Tabelle 3 (Fortsetzung)

5	Acyl Schmp. (°C) Ausb. (%) ^a	IR (KBr) (cm ⁻¹)	MS <i>m/e</i> (%)	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ (ppm)
hZ	CO- <i>Ar'</i> ^b 203—205 50 (°)	3 400 1 745 1 615	339 (18) 220 (10) 147 (100) 119 (20)	2.05—2.37 (m, 11 H, C—CH ₂ , 3 CH ₃) 3.08 (s, 1 H, OH) 3.01—3.54 (m, 2 H, N—CH ₂) 3.74 (s, 3 H, OCH ₃) 4.96 (s, 1 H, CH) 6.72—7.56 (m, 7 H, arom)
iZ	CO- <i>Ar''</i> ^c 167—169 60 (°)	3 425 1 740 1 625	451 (5) 231 (71) 230 (63) 129 (23) 105 (57) 91 (26) 43 (100)	1.05—1.35 (m, 18 H, 6 CH ₃) 2.10—2.34 (m, 2 H, C—CH ₂) 2.65—3.50 (m, 5 H, N—CH ₂ , 3 CHCH ₃) 3.02 (s, 1 H, OH) 3.71 (s, 3 H, OCH ₃) 4.96 (s, 1 H, CH) 6.88—7.57 (m, 7 H, arom)
k	SO ₂ C ₆ H ₄ —CH ₃ 136—138 65 (33)	3 410 1 745 1 340 1 162	316 (12) 220 (100) 155 (8) 133 (15) 100 (14)	1.90—2.26 (m, 2 H, C—CH ₂) 2.40 (s, 3 H, <i>p</i> -CH ₃) 3.12 (s, 1 H, OH) 3.37—3.75 (m, 2 H, N—CH ₂) 3.64 (s, 3 H, OCH ₃) 4.26 (s, 1 H, CH) 7.18—7.80 (m, 9 H, arom)
l	SO ₂ - <i>Ar'</i> ^b 167—171 60 (° ^d)	3 820 1 732 1 328 1 160	^d	2.00—2.30 (m, 2 H, C—CH ₂) 2.10 (s, 3 H, <i>p</i> -CH ₃) 2.43 (s, 6 H, 2 <i>o</i> -CH ₃) 3.10 (s, 1 H, OH) 3.45 (s, 3 H, OCH ₃) 3.50—3.90 (m, 2 H, N—CH ₂) 4.62 (s, 1 H, CH) 6.80—7.50 (m, 7 H, arom)
m	SO ₂ - <i>Ar''</i> ^c 126—129 50 (44)	3 330 1 720 1 325 1 160	^d	1.10—1.30 (m, 18 H, 6 CH ₃) 2.20—2.40 (m, 2 H, C—CH ₂) 2.70—2.95 (m, 1 H, <i>p</i> -CH) 3.08 (s, 1 H, OH) 3.37 (s, 3 H, OCH ₃) 3.45—3.80 (m, 2 H, N—CH ₂) 4.01—4.30 (m, 2 H, 2 <i>o</i> -CH) 4.69 (s, 1 H, CH) 7.10—7.57 (m, 7 H, arom)

^a Maximale Ausb. (Ausb. nach 1 h)^b *Ar'* = 2,4,6-Trimethyl-phenyl^c *Ar''* = 2,4,6-Tris-isopropyl-phenyl^d Nicht gemessen^e Nach 1 h Bestrahlung tritt bevorzugt das *E*-Rotamere auf (s. Text)

thermisch in **5iZ** übergeht, konnte in gesonderten Versuchen bestätigt werden, in denen **4iE**-Photolysen nach maximaler **5iE**-Anreicherung (HPLC-Kontrolle) abgebrochen und die entsprechende chromatographische Fraktion sehr schnell aufgearbeitet wurde. **5iE** geht beim Stehen in Lösung mit einer Halbwertszeit von ca. 20 Stunden in **5iZ** über. Die Photolyse des Glycinesters **4h** (*E* + *Z*) ergibt in der HPLC-Kontrolle ein vergleichbares Bild (Abb. 2c).

Diskussion

Die photochemische n,π^* -Anregung der N-Acyl-N-(β -benzoylethyl)-glycinmethylester **4** in Cyclohexan/Benzen führt erwartungsgemäß (vgl. [4]) zur intramolekularen Cyclisierung mit diastereoselektiver Bildung der 3*r*,2*t*-N-Acyl-3-hydroxy-3-phenyl-prolinmethylester **5**.

Während die Isolierung eines Photoprodukts **5b** aus chromatographischen Gründen nicht mit der erforderlichen analytischen Reinheit möglich war, kann man im Falle **4f** eine mit der Cyclisierung konkurrierende photolytische Abspaltung der CF₃-Gruppe nicht ausschließen. Analoge Spaltungen wurden für andere Trifluormethylcarbonylverbindungen beschrieben [13].

Für die verbleibenden vier Alkyl-CO—N-Vertreter **4/5 a, c—e** ergibt der Vergleich der zu bestimmten Zeitpunkten im Photolysat noch vorhandenen **4**- bzw. schon vorhandenen **5**-Mengen mit den Rotationsbarrieren ΔG_c^\ddagger der Edukte **4** (Tabelle 2) einige interessante Aspekte:

a) Aus der Abb. 1 liest man ab, daß die **4**-Photolyse um so schneller erfolgt, je kleiner $\Delta G_{c(4)}^\ddagger$ ist. Unter gleichen Bedingungen werden in einer Stunde 29—63% der Edukte photolysiert (Tabelle 4, Spalte 2).

b) Ebenfalls aus Abb. 1 ergibt sich, daß entsprechend auch die Bildung der Prolinester **5** mit kleinerer Barriere $\Delta G_{c(4)}^\ddagger$ schneller erfolgt (Tabelle 4, Spalte 3).

c) Aus (a) und (b) entnimmt man, daß der Anteil der **5**-Bildung an den verschiedenen Konkurrenzreaktionen der **4**-Photolyse in der ersten Stunde der Bestrahlung ebenfalls deutlich von $\Delta G_{c(4)}^\ddagger$ abhängt (Tabelle 4, Spalte 4).

Tabelle 4. **4** → **5**-Umwandlung nach 1 h Bestrahlung

	4 Umsatz (%)	5 Ausb. (%)	Anteil der 5 -Ausbeute (%)		$\Delta G_{c(4)}^\ddagger$ ^b (kJ mol ⁻¹)	σ^* [14]
			am 4 -Umsatz	an der max. 5 -Ausb. ^a		
	2	3	4	5	6	7
a	29	9	31	36	79.8	0.0 (CH ₃)
d	46	15	32.6	45.5	78.4	-0.125 (<i>t</i> Bu)
c	54	17	31.5	48.6	75.4	-0.200 (<i>i</i> Pr)
e	63	25	39.7	58.1	61.5	-0.320 (<i>t</i> Bu)

^a Vgl. Tabelle 3

^b Mittelwerte aus Tabelle 2

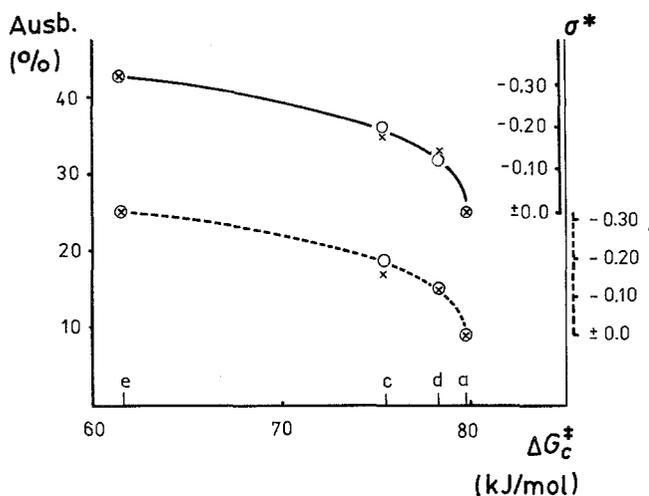


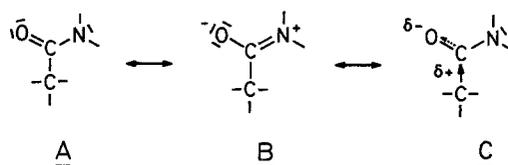
Abb. 3. Korrelation der Photoausbeuten (%) an **5 a, c, d, e** mit den Rotationsbarrieren ΔG^\ddagger und den Taft-Konstanten σ^*

d) Der Vergleich der **5**-Ausbeuten nach einer Stunde und nach Bestrahlung bis zum Ausbleiben wahrnehmbarer Änderungen (15–50 Stunden) wird mit den Angaben der Tabelle 3 möglich und zeigt ebenfalls eine deutliche Abhängigkeit von $\Delta G_{c(4)}^\ddagger$ (Tabelle 4, Spalte 5).

e) Daß diese Ausbeute/ $\Delta G_{c(4)}^\ddagger$ -Korrelationen keine zufälligen Zusammenhänge angeben, wird mit dem Eintragen der σ^* -Konstanten nach Taft [14] in die Tabelle 4 sowie mit Abb. 3 gezeigt. Legt man auf der 2. Ordinate $\sigma_{\text{CH}_3}^* = 0.0$ auf die Höhe der **5 a**-Ausbeute und $\sigma_{\text{tBu}}^* = -0.32$ auf die Höhe der **5 e**-Ausbeute, so folgen die beiden Auftragungen $\sigma^* = f(\Delta G_{c(4)}^\ddagger)$ im Kurvenverlauf über **5 d** und **5 c** recht deutlich den Ausbeutekurven.

Ein großer σ^* -Wert widerspiegelt ebenso wie ein kleiner $\Delta G_{c(4)}^\ddagger$ -Wert

— ein hohes „Gewicht“ der Formel C an der Beschreibung der Ladungsverteilung im Alkyl-CO—N-Bereich,



— eine leichte Rotationsmöglichkeit um die C—N-Bindung,

— eine hohe Anteiligkeit einer sp^3 -Hybridisierung des N-Atoms und damit eine pyramidale Struktur des Amid-N-Bereichs, die es der N-Acylgruppe sterisch ermöglicht, in das reaktive Geschehen auf der „anderen“ Seite des **4**-, **4***- bzw. des **HB**-Moleküls [vgl. Gleichung (1)] einzugreifen.

Die Abb. 3 legt nahe, daß es möglich sein sollte, das Ausmaß einer photochemischen Prolinesterbildung aus den Glycinestern $\text{C}_6\text{H}_5\text{—CO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N(CO—Alkyl)—CH}_2\text{—COOCH}_3$ allein mit Kenntnis der Substituentenkonstante σ_{Alkyl}^* vorherzusagen!

Aus den Untersuchungen an den Glycinestern **4 a—e** mit Alkyl-CO—N geht somit eindeutig hervor, daß der N-Acylsubstituent Einfluß auf die Reaktionsfolge

der Gleichung (1) nimmt. Offen bleibt zunächst, wie und in welchem Teilschritt dies geschieht. Antwort auf diese Fragen suchten wir bei den Aryl-CO—N-Vertretern **4g—m**.

N-Aroyl-glycinester **4g—m**

Erwartungsgemäß ist die Begünstigung der photochemischen Glycin → Prolin-Umwandlung gegenüber konkurrierenden Reaktionen auch bei diesen Verbindungen festzustellen. Besonders die Sulfonamide **4k—m**, für die man kleine Barrieren ΔG_c^\ddagger der inneren Amidrotation annehmen darf (vgl. [7]), gehen vergleichsweise schnell in die Prolinester **5k—m** über. So werden z. B. bei **4k** nach einer Stunde bereits 50.8%, bei **4m** sogar 88% der maximalen **5**-Ausbeute erreicht (s. Tabelle 3). Diese Werte übersteigen die der aliphatischen Acylverbindungen **4a—e** (siehe oben) beträchtlich.

Es liegt die pauschale Schlußfolgerung nahe, daß umgekehrt eine extrem hohe Rotationsbarriere im N-Acylbereich die Photocyclisierung gemäß Gleichung (1) stark verlangsamen bzw. völlig verhindern müsse. Die Beispiele **4h** und **4i** beweisen, daß eine solche Annahme zu allgemein ist. Besonders die getrennte Verfolgung der Photoreaktionen der rein isolierten Rotameren **4iZ** und **4iE** liefert einen wichtigen Hinweis auf die Natur des N-Acyleinflusses.

Die Bestrahlung von **4iZ** führt zu keinem Prolinester **5**. Statt dessen werden im HPL-Chromatogramm (Abb. 2b) bereits nach einstündiger Bestrahlung acht Peaks geringer Intensität sichtbar, die auf einen unselektiven Abbau der Verbindung hindeuten. Präparativ konnte aus dem Produktgemisch lediglich der entsprechende N-Acyl-glycinmethylester isoliert werden.

Es ist bekannt, daß die sterischen Verhältnisse beim H-Transfer in n, π^* -angeregten Ketonen eine wichtige Rolle in dem Sinn spielen, daß unabhängig z. B. von elektronischen Einflüssen stets das am nächsten stehende H-Radikal vom Sauerstoffatom der angeregten Carbonylgruppe übernommen wird. Man muß daher davon ausgehen, daß in **4iZ** nicht die δ -CH₂-Gruppe, sondern die Alkylseitenketten des Ar''-Substituenten in der Nähe der Ketocarbonylgruppe stehen und ein H-Atom transferieren. Diese Vorstellung wird durch das Molekülmodell unterstützt und erklärt das völlige Ausbleiben eines **4iZ** → **5i**-Übergangs.

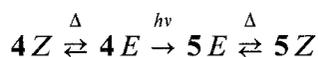
In **4iE** ist umgekehrt die Amidcarbonylgruppe der angeregten Ketocarbonylgruppe zugewendet, während Ar'' außerhalb der Wechselwirkungssphäre dieser Gruppe steht. Aus dem zügigen Ablauf der **4iE** → **5iE**-Umwandlung (Abb. 2) geht hervor, daß der δ -H-Transfer in einer solchen Vorzugskonformation nicht nur möglich, sondern durch die Nähe des stark negativierten Amid-O-Atoms (vgl. Formel B) sogar noch beschleunigt wird. In diesem Zusammenhang ist an die Mitwirkung nucleophiler Lösungsmittel (Ether, THF) bei analogen H-Transfervorgängen zu erinnern [1]. Es sei allerdings darauf hingewiesen, daß eine nucleophile Mitwirkung sterisch günstig stehender Estercarbonylgruppen in der **4** → **5**-Umwandlung ebenfalls denkbar ist und durch die geschilderten Ergebnisse nicht ausgeschlossen wird.

Die HPLC-Kontrolle der Bestrahlung des **4h-E/Z**-Rotamerengemisches (Abb. 2c) ergibt eine Überlagerung der im **4i** → **5i**-Fall registrierten Vorgänge. Auch hier bildet nur das *E*-Rotamere das Photoprodukt **5hE**, das anschließend thermisch in **5hZ** übergeht, während **4hZ** photochemisch unselektiv abgebaut wird.

Aus den Photolysen von **4i** und **4h** lassen sich zwei Schlußfolgerungen ziehen, die die eingangs aufgeworfenen Fragen nach der Rolle der N-Acylgruppe weitgehend beantworten.

1. Die N-Acylgruppe assistiert mit dem negativierten Amidsauerstoffatom den Transfer eines δ -H-Radikals auf das Sauerstoffatom der n,π^* -angeregten Ketocarbonylgruppe.

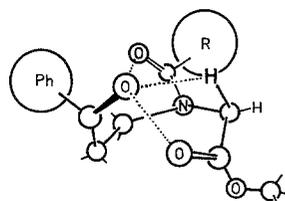
2. Die N-Acylgruppe kann dies nur in dem Eduktrotameren, das aufgrund einer *E*-Struktur im Amidbereich eine sterisch günstige Anordnung der Amid- und Ketocarbonylsauerstoffatome und des δ -H-Atoms erreicht. Im Fall von Rotamerengemischen verläuft daher der δ -H-Transfer und damit die Gesamtreaktion **4** \rightarrow **5** um so schneller, je leichter die **4Z** \rightarrow **4E**-Isomerisierung verläuft, das heißt je schneller das *E*-Rotamere aufgrund einer niedrigen Rotationsbarriere nachgeliefert wird. Summarisch läßt sich dies wie folgt angeben:



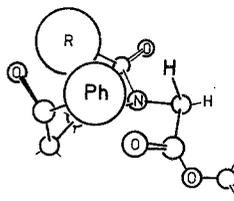
Die Teilschritte der **4** \rightarrow **5**-Umwandlung

Der geschwindigkeitsbestimmende Teilschritt der Gesamtreaktion gemäß Gleichung (1) ist mit Sicherheit der δ -H-Transfer. Die geschilderten Zusammenhänge zwischen ΔG_c^\ddagger und der Prolinesterausbeute sollten sich daher in der Teilreaktion Edukt* \rightarrow Hydroxybiradikal **HB** besonders bemerkbar machen. Die abschließende intramolekulare Radikalrekombination **HB** \rightarrow Produkt verläuft in allen untersuchten Fällen diastereoselektiv zum *3r,2t*-Prolinester **5**. Das ist ein Indiz für einen schnellen Verlauf dieser Teilreaktion, zugleich aber auch dafür, daß die Substituentenanordnung in **HB** schon weitgehend den sterischen Verhältnissen im Endprodukt **5** entspricht.

Die *trans*-Stellung von OH und COOCH₃ in den Prolinestern **5** kann nicht mit einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbeziehung zwischen OH und Amidcarbonyl im Hydroxybiradikal erklärt werden. Die Vorstellung, daß eine derartige Wasserstoffbrücke die eine Seite des entstehenden Prolinringes blockiere, müßte nicht nur für COOCH₃, sondern auch für jeden anderen ϵ -Substituenten gelten. Amidoketone C₆H₅-CO-CH₂-CH₂-N(Acyl)-CH₂-C₆H₅, die anstelle der Methoxycarbonyl- eine Phenylgruppe besitzen, photocyclisieren zwar auch zu Pyrrolidinolen, aber unabhängig vom Lösungsmittel (Ether [3] oder Benzen) nicht diastereoselektiv! Die von uns bereits früher vermutete Beteiligung der Estercarbonylgruppe in **4** am sterischen Geschehen [4] kann daher nur in einer Frühphase der Gesamtreaktion, eventuell in einer Wechselwirkung mit dem Sauerstoffatom der n,π^* -angeregten Ketocarbonylgruppe in **1*** (Gleichung 1), erfolgen. Wie die



(4E)*



(4Z)*

Modellskizze zeigt, führt dies zur Ausbildung einer Vorzugskonformation, in der die beiden δ -H-Atome in Hinblick auf den H-Transfer ungleichwertig werden und die *trans*-Stellung der COOCH₃-Gruppe im Rekombinationsschritt **HB** → **2** bereits vorgegeben ist.

Experimenteller Teil

Schmp.: Mikro-Schmelzpunktsgerät nach Boetius (Küstner Nachf.). IR-Spektren: Perkin-Elmer IR 580. UV-Spektren: Hitachi 556. ¹H-NMR-Spektren: Tesla BS 487 und 567. Massenspektren: Varian MAT CH-6. HPLC: Laboratorni Pistroje Prag HPP 4001, Stop-Flow-Dosierer LCI 20, UV-Detektor LCD 2563 (254 nm) und Eigenbau-UV-Detektor (210 nm). Bestrahlungen: Hg-Hochdrucklampe HBO-500 VEB Narva, Rasotherm- und Steilkantenfilter VEB Schott & Gen. Jena.

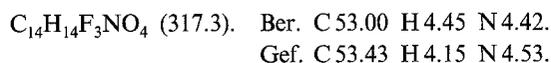
N-Acyln-*N*-(β -benzoylethyl)-glycinmethylester **4** (Allgemeine Vorschriften)

(a) **4a**—**e**, **k**—**m** durch Acylierung nach Einhorn. 2.56 g (10 mmol) *N*-(β -Benzoylethyl)-glycinmethylesterhydrochlorid werden in 10 ml trockenem Pyridin gelöst und die gekühlte Lösung (Eis/Kochsalz) tropfenweise unter Rühren mit 20 mmol Säurechlorid versetzt. Feste Säurechloride werden portionsweise eingetragen. Man läßt 3 Tage bei Raumtemp. stehen, gibt dann den Ansatz auf zerstoßenes Eis und säuert vorsichtig mit halbkonz. Salzsäure an. Feste Rohprodukte werden abgesaugt und umkristallisiert. Bei öligen Rohprodukten wird dreimal mit 50 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen reibt man zur Kristallisation an und reinigt durch Umkristallisieren oder Gelchromatographie.

(b) **4g** durch Acylierung mit Benzoessäureanhydrid/wäßr. NaHCO₃. Siehe [15].

(c) **4h**, **i** durch Acylierung mit Säurechlorid/Triethylamin. Zu einer auf -50°C (Trockeneis/Ethanol) abgekühlten Mischung von 2.56 g (10 mmol) *N*-(β -Benzoylethyl)-glycinmethylesterhydrochlorid und 25 ml trockenem Ether werden 30 mmol getrocknetes und destilliertes Triethylamin unter Rühren gegeben. Bei Verfestigung der Mischung gibt man weiteren Ether hinzu und tropft unter Rühren eine Lösung von 20 mmol Säurechlorid in 20 ml Ether in den Ansatz. Es wird weitere 3 h bei tiefer Temperatur gerührt und anschließend langsam auf Raumtemp. erwärmt. Der Ansatz bleibt 3 Tage stehen. Dann wird mit 50 ml 2 *M* Salzsäure versetzt, ausgeäthert und wie üblich aufgearbeitet. Reinigung durch Umkristallisation.

(d) **4f** durch Acylierung mit Trifluoressigsäureanhydrid. 1.28 g (5 mmol) *N*-(β -Benzoylethyl)-glycinmethylesterhydrochlorid werden vorsichtig mit 4.5 ml (30 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid versetzt und 45 min unter Feuchtigkeitsausschluß stengelassen. Nicht umgesetztes Anhydrid (Sdp. 40°C) und Trifluoressigsäure (Sdp. 72.5°C) werden i. Vak. abdestilliert (Wasserbad, Siedekapillare mit Trockenrohr, Vorlage in Aceton/Trockeneis). Das ölige Rohprodukt wird durch Gelchromatographie gereinigt und kristallisiert bei längerem Stehen. Daten in Tabelle 1.



Isolierung von Amidrotameren **4**

Arbeitsbedingungen: Glassäule 60×2 cm, Trennmaterial Kieselgel 60 (0.2—0.5 mm), Fließmittel Cyclohexan/Essigester 75/25, Tropfgeschwindigkeit 4 ml/min, Probenmenge 1.0 g in 2 ml Fließmittel, Detektion UV bei 254 nm.

4iE/4iZ: Vollständige Auftrennung (Daten in Tabelle 1).

4hE/4hZ: Unvollständige Auftrennung. In CDCl₃-Lösung wird bei Raumtemp. nach 4 h die Gleichgewichtszusammensetzung *E*:*Z* = 35:65 (lt. ¹H-NMR) wieder erreicht.

N-Acyl-3-hydroxy-3-phenyl-prolinmethylester 5 (Allgemeine Vorschrift)

Ca. $3 \cdot 10^{-3}$ M Lösungen der Glycinester **4** in Cyclohexan/Benzen-Gemischen (80/20 *v/v* mit geringen Abweichungen je nach der **4**-Löslichkeit) werden in 150 ml-Rasothermküvetten unter Rühren ohne Inertgasspülung bestrahlt. Ist lt. Dünnschichtchromatogramm das Reaktionsende erreicht, so entfernt man das Lösungsmittel i. Vak. und reinigt den öligen Rückstand durch Gelchromatographie an Sephadex LH-20. Daten in Tabelle 3.

Die analytisch auszuwertenden Bestrahlungen erfolgen in UV-Quarzküvetten ohne Rühren und Inertgasspülung. Durch Steilkantenfilter werden Wellenlängen ≤ 300 nm ausgesondert.

Isolierung des thermisch instabilen Prolinrotameren 5iE

Eine ca. $3 \cdot 10^{-3}$ M Lösung von **4iE** in Benzen wird in einer 3 ml-Quarzküvette bestrahlt (s. o.), bis die HPLC-Analyse eine maximale Konzentration an **5iE** anzeigt. Die Lösung wird im Kühlschrank aufbewahrt. Mehrfache Wiederholung ergibt vereinigte Lösungen mit einem Gehalt von ca. 70 mg **5iE**, die bei Raumtemp. in folgenden Schritten möglichst schnell aufgearbeitet werden: Entfernung des Benzens i. Vak., säulenchromatographische Reinigung (Säule 15×1 cm, Kieselgel 60 Korngröße 0.063–0.20 mm, Fließmittel *n*-Hexan/*i*-Propanol 100/2, Detektion bei 210 nm), Entfernung des Fließmittels i. Vak.

Literatur

- [1] Kernchen F., Henning H. G. (1988) *Z. Chem.* **28**: 219
- [2] Roth H. J., ElRaie M. H., Schrauth T. (1974) *Arch. Pharm.* **307**: 584
- [3] Henning H. G., Dietzsch T., Fuhrmann J. (1981) *J. prakt. Chem.* **323**: 435
- [4] Haber H., Buchholz H., Sukale R., Henning H. G. (1985) *J. prakt. Chem.* **327**: 51
- [5] Henning H. G., Walther K. (1982) *Pharmazie* **37**: 810
- [6] Walther K., Kranz U., Henning H. G. (1987) *J. prakt. Chem.* **329**: 859
- [7] Remisov A. B., Butenko G. G. (1979) *Zh. Strukt. Khim.* **20**: 63; Moriarty R. M. (1965) *J. Org. Chem.* **30**: 600
- [8] Staab H. A., Lauer D. (1968) *Chem. Ber.* **101**: 864
- [9] Zschunke A. (1977) *Kernmagnetische Resonanzspektroskopie in der organischen Chemie*. Akademie-Verlag, Berlin
- [10] Schlecker R., Seebach D., Lubosch W. (1978) *Helv. Chim. Acta* **61**: 512
- [11] Cahn R. S., Ingold C. K., Prelog V. (1966) *Angew. Chem.* **78**: 413
- [12] Shanan-Atidi H., Bar-Eli K. H. (1970) *J. Phys. Chem.* **74**: 961
- [13] Majer J. R., Simons J. P. (1964) *Photochemical Processes in Halogenated Compounds*. In: Noyes jr. W. A., Hammond G. S., Pitts jr. J. N. (eds.) *Adv. Photochemistry*. Interscience, New York London Sydney, Vol. 2, p. 137
- [14] Taft R. W. (1953) *J. Am. Chem. Soc.* **75**: 4231
- [15] Haber H., Henning H. G. (1983) *Pharmazie* **38**: 509

Eingegangen 25. Januar 1988. Angenommen 21. März 1988