

ASYMMETRISCHE INDUKTION BEI DIELS-ALDER-REAKTIONEN

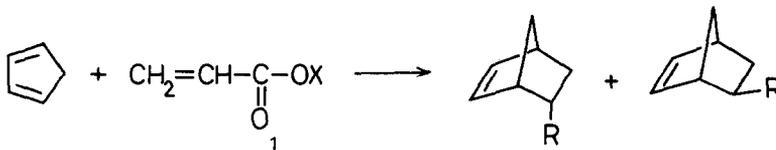
J. Sauer und J.Kredel

Institut für Organische Chemie der Universität  
München

(Received 25 October 1966)

Über asymmetrische Induktion bei Dienadditionen berichteten erstmals A.Korolev und V.Mur ( 1 ) sowie ausführlich H.M. Walborsky, L.Barash und T.C.Davis ( 2 ) ( Umsetzung von Butadien und Isopren mit Fumarsäure-di-(-)menthylester ). Da sich jüngst R.F.Farmer und J.Hamer ( 3 ) des schon seit längerer Zeit von uns untersuchten Systems ( 4 ) mit gleicher Problemstellung angenommen haben, möchten wir unsere wesentlich umfassenderen Ergebnisse vor völligem Abschluss aller Experimente mitteilen.

Cyclopentadien setzt sich mit Acrylsäureestern optisch aktiver Alkohole 1a - 1d in guten Ausbeuten zu Diels-Alder-Addukten 2a + 3a um ( kinetisch kontrollierte Reaktionen ), die sich mit  $\text{LiAlH}_4$  zu einem Gemisch der Alkohole 2b und 3b reduzieren lassen. Die Auftrennung dieses Gemischs und Abtrennung vom



- a: X = R(-)-Menthyl  
b: X = R(-)-2-Octyl  
c: X = S(+)-2-Octyl  
d: X = S(+)-2-(3,3-Dimethyl)-butyl

- 2                      3  
a: R =  $\text{CO}_2\text{X}$   
b: R =  $\text{CH}_2\text{OH}$

TABELLE 1

Umsetzung von Cyclopentadien mit Estern aus optisch  
aktiven Alkoholen und Acrylsäure  
( Solvens : Methylenchlorid )

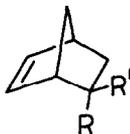
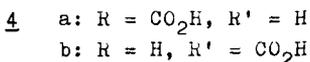
Nr.	Reakt. Temp. °C	Mol% Katal.	%Ausbeute <u>2a</u> + <u>3a</u>	(Drehsinn) und %optische Aush.	
				<u>2b</u>	<u>3b</u>
<u>1a = Acrylsäure-R(-)-menthylester</u>					
1	35	-	quant.	(+) 7.4	(+) 3.1
2	0	-	63	(+) 9.1	§
3	0	47 AlCl <sub>3</sub> -Ätherat	84	(+)49	(-)36
4	- 70	47 " "	67-81	(+)66-67	§
5	- 70	10 " "	41	(+)67	§
6	0	43 BF <sub>3</sub> -Ätherat	74-81	(+)74	(-)43
7	- 70	43-100 " "	45-80	(+)82-85	§
<u>1b = Acrylsäure-R(-)-2-octylester</u>					
8	35	-	95	(+) 4.1	(+) 3
9	0	43 BF <sub>3</sub> -Ätherat	61	(+)23	(-)16
10	- 70	100 " "	88	(+)27	§
<u>1c = Acrylsäure-S(+)-2-octylester</u>					
11	35	-	95	(-) 4.1	§
12	- 70	100 BF <sub>3</sub> -Ätherat	71	(-)28	§
<u>1d = Acrylsäure-S(+)-2-(3,3-dimethyl)-butylester</u>					
13	35	-	94	(-)11	§
14	- 70	100 BF <sub>3</sub> -Ätherat	44	(-)88	§

§ Fällt nur zu 3-45% an, Drehwert wurde noch nicht bestimmt.

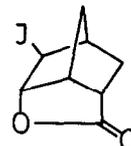
gleichzeitig gebildetem Alkohol XOH, der Komponente 1 entstammend, gelingt durch präparative Gaschromatographie ( 5 ). Da die absolute Konfiguration sowie der maximale Drehwert der Carbinole 2b und 3b bekannt sind ( 6 ), kann aus den gemessenen Drehwerten der isolierten Alkohole 2b und 3b Richtung und Ausmass der optischen Induktion bestimmt werden. Die folgende Diskussion und die Tabelle 1 bieten Daten für den Einfluss einer Solvens-, Temperatur- und Katalysator-Variation sowie eines Wechsels des Asymmetriezentrums X .

1.) Die optische Ausbeute der unkatalysierten Reaktion ist vom Lösungsmittel praktisch unabhängig. In Triäthylamin, Dioxan, 1,2-Dimethoxyäthan, Aceton und Methanol findet man vergleichbare Werte wie in Methylenchlorid ( Tab. 1, Nr. 1 ). Eine Temperatursenkung ( Tab. 1, Nr.1 und 2 ) hat entgegen Literaturangaben ( 2 ) geringe fördernde Wirkung. Die optische Ausbeute fällt in der Reihe 1d > 1a > 1b, 1c .

2.) Zusatz von Lewis-Säuren (stets homogene Reaktionen) hat in allen Fällen einen starken Anstieg der optischen Ausbeute zur Folge ( Tab. 1, Nr. 2,3,6 und 9 );  $\text{BF}_3$ -Ätherat ist  $\text{AlCl}_3$ -Ätherat deutlich überlegen. Die Menge des verwendeten Katalysators hat keinen Einfluss auf die optische Ausbeute. Bei tiefer Temperatur besitzt die asymmetrische Synthese präparatives Interesse . Die primär erhaltenen Diels-Alder-Addukte 2a + 3a lassen sich schonend nach CLAISEN verseifen, aus dem entstehenden Carbonsäuregemisch 4a + 4b ( etwa 95 : 5 )



5



kann 4a als Jodlacton 5 abgetrennt werden. Dreimaliges Umlösen aus Äthanol/wasser liefert optisch reines 5 in 40proz. Ausbeute bezogen auf 1a; optisch reines 5 kann so ohne Schwierigkeiten im 100g-Maßstab gewonnen werden. 5 lässt sich mit  $\text{Zn}/\text{CH}_3\text{COOH}$  in bislang noch nicht optisch rein zugängliche Säure 4a rückverwandeln. Da sich die Methylester von 4a und

4b basenkatalysiert ineinander umwandeln lassen, sind prinzipiell auch 4b sowie alle aus 4a und 4b durch Abwandlung der Carboxylgruppe und Hydrierung der Doppelbindung erhältlichen bicyclischen Verbindungen optisch rein zugänglich. Die durch Lewis-Säuren katalysierten Umsetzungen des Cyclopentadiens mit 1a bzw. 1d führen dabei zu beiden Enantiomerenreihen ( Tab. 1, Nr. 7 und 14 ).

Eine weitere Temperatursenkung zur Erhöhung der optischen Ausbeute war nicht möglich; bei  $-110^{\circ}$  wird die Reaktion heterogen. Die Verwendung von Freonen (  $\text{ClF}_2\text{C}-\text{CHCl}_2$ ,  $\text{CHFCl}_2$  ) bietet bei  $-70^{\circ}$  gegenüber Methylenechlorid keinen Vorteil ( 60 bzw. 85% optische Induktion mit  $\text{AlCl}_3$ - bzw.  $\text{BF}_3$ -Ätherat).

4.) Die absolute Konfiguration des Asymmetriezentrums X bestimmt die Richtung der optischen Induktion. Ein Katalysator-Zusatz erhöht dabei stets die optische Ausbeute in der endo-Reihe 2, kehrt dagegen bei der exo-Verbindung 3 den Drehsinn um ( Tab. 1, Nr. 1,3,6 und 9 ). Der Gehalt an endo-Anteil 2a im Gemisch 2a + 3a steigt mit wachsender optischer Ausbeute ( s.a. Lit. 7 ). Man beobachtet also bei Katalysator-Zusatz hinsichtlich endo-exo-Isomerenverteilung und optischer Ausbeute eine parallel laufende steigende Selektivität. Die eingehende Diskussion dieser auch mechanistisch für Diels-Alder-Reaktionen bedeutsamen Phänomene erfolgt an anderer Stelle.

5.) Die der nachstehenden Gleichung entsprechenden Daten der asymmetrischen Synthesen mit 6 finden sich in Tabelle 2. Erstaunlicherweise vermag bereits ein Solvenswechsel

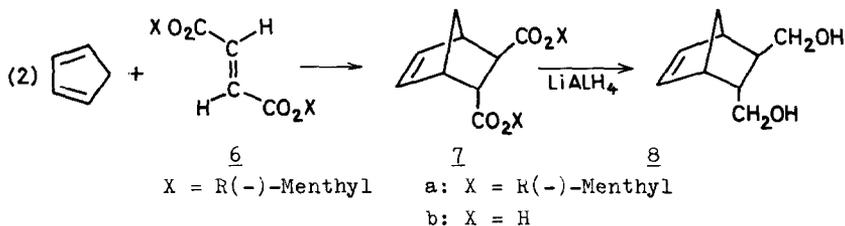


TABELLE 2

Umsetzung von Cyclopentadien mit  $\underline{6}$ 

Nr.	Solvens	Reakt. Temp., °C	Mol% Katalysator	% Ausb. $\bar{Z}$	% Ausb. $\underline{g}$	(Drehsinn) und %optische Ausb. für $\underline{g}$
1	Aceton	20	-	quant.	78-93	(+) 2.8 $\pm$ 0.2
2	Dioxan	20	-	quant.	91	(+) 1.5
3	Methylenchlorid	20	-	quant.	82-97	(-) 3.6 $\pm$ 0.2
4	Methylenchlorid	-70	100 $\text{AlCl}_3$ -Ätherat	90	84	(+) 43

die Richtung der optischen Induktion umzukehren. Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von 7b wurden die durch Racematspaltung über das Chinin-Salz erstmals optisch rein erhaltenen Enantiomeren über eine Konfigurationsreihe mit 4a verknüpft ( 8 ).

Die Untersuchungen werden fortgesetzt mit dem Ziel, die Gültigkeit der von I.Ugi ( 9 ) für asymmetrische Reaktionen abgeleiteten Regeln bei den durch Lewis-Säuren katalysierten asymmetrischen Diels-Alder-Reaktionen zu testen.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT, dem FONDS der CHEMISCHEN INDUSTRIE sowie der MAX-BUCHNER-FORSCHUNGSSTIFTUNG sei für grosszügige finanzielle Unterstützung herzlich gedankt.

#### LITERATUR

- (1) A.Korclev und V.Mur, Dokl.Akad.Nauk,SSSR 59,251 (1949).
- (2) H.M.Walborsky, L.Barash und T.C.Davis, Tetrahedron 19, 2333 (1963).
- (3) F.Farmer und J.Hamer, J.org.Chemistry 31, 2418 (1966).
- (4) Diplomarbeit J.Kredel, Univ.München 1965; J.Sauer und J.Kredel, Angew.Chem. 77, 1037 (1965); geplante Dissertation J.Kredel, Univ. München 1966.
- (5) 20% Polyäthylenglykol 4000 auf Chromosorb P .
- (6) J.A.Berson, J.S.Walia, A.Remanick, S.Suzuki, P.Reynolds-Warnhoff und D.Willner, J.Amer.chem.Soc. 83,3986(1961).
- (7) J.Sauer und J.Kredel, Tetrahedron Letters (London) 7 , 731(1966).
- (8) Alle dabei erhaltenen Verbindungen gaben korrekte Werte bei der Elementaranalyse. Die in dieser Arbeit wiedergegebenen Strukturformeln der bicyclischen Verbindungen sollen keine absoluten Konfigurationen repräsentieren.
- (9) I.Ugi, Z.f. Naturwissenschaften 20b , 405 (1965).