

Forschung, Wissenschaft

Neuere Methoden zur Ringerweiterung organischer Verbindungen*

Heinz Heimgartner

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

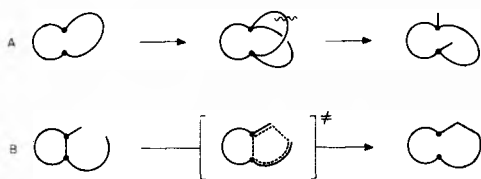
Abstract

The actual interest in the construction of cyclic compounds via ring expansion reactions is demonstrated in the first chapter by means of typical examples. In the second part, some reactions of 3-amino-2H-azirines are discussed, which lead by selective cleavage of one of the azirine bonds to five-, six-, seven- and eight-membered nitrogen heterocycles. The third part covers recent advances concerning repeatable ring expansion reactions, the most attractive approach to macrocyclic systems.

Die Synthese cyclischer organischer Verbindungen ist ein wichtiges Teilgebiet der präparativen organischen Chemie, dem das Interesse der Chemiker schon seit langem gilt. In jüngster Zeit hat vor allem die Synthese macrocyclischer Systeme – insbesondere macrocyclischer Lactone (Macrolide, vgl. z. B. [1]) – einen Aufschwung erlebt, der zu einer Vielzahl neuer Syntheseverfahren für carbocyclische und heterocyclische Verbindungen führte. Neben Cyclisierungsreaktionen offenkettiger Vorläufer haben vor allem Ringerweiterungsreaktionen Anwendung gefunden (siehe z. B. [2–5]¹). Die Fülle von synthetisch brauchbaren Ringerweiterungen, die laufend neu zu den in den Lehrbüchern der organischen Chemie verankerten Methoden hinzukommt, macht es unmöglich, innerhalb dieses Aufsatzes umfassend darüber zu informieren. Vielmehr sollen in diesem Artikel einige wenige, subjektiv herausgegriffene Beispiele erwähnt werden.

1. Einleitung

Grundsätzlich lassen sich Ringerweiterungen gemäss Weg A durch Spaltung einer Brücke in einem bicyclischen Vorläufer realisieren oder aber durch Umlagerungsreaktionen via bicyclische Übergangszustände (Weg B) [6].



* Vorgetragen anlässlich der Wintertagung des Schweizerischen Chemiker-Verbandes am 15. Februar 1980 in Zürich.

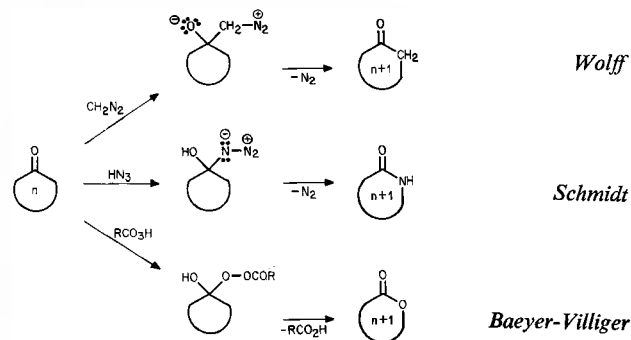
¹ Zusammenstellungen von Ringerweiterungsreaktionen enthalten z. B. die Arbeiten [6–8].

Eine weitere Klassifizierung ergibt sich aufgrund der Erhöhung der Ringgliederzahl, wobei es sich bei den «eingeschobenen» Atomen um Kohlenstoff- oder Heteroatome handeln kann. Im folgenden sind einige Beispiele wiedergegeben.

Ringerweiterungen um ein Atom

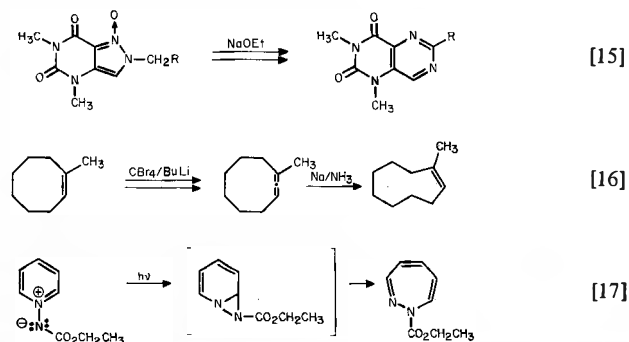
Zu den Ringerweiterungen von Carbocyclen um ein Ringglied gehören so bekannte Reaktionen wie z. B. die in Schema 1 skizzierten sowie Umlagerungen vom Wagner-Meerwein-Typ (siehe z. B. [3,9,10]), die me-

Schema 1:



chanistisch als Umlagerungen unter Bindungswandlung zu «elektronendefizienten» Atomen bzw. – zumindest formal – als [1,2]-sigmatropische Umlagerungen betrachtet werden können [11]. Das aktuelle Interesse an diesen Reaktionen ist durch viele Beispiele in der neueren Literatur belegt (siehe z. B. [12–14]).

Schema 2:

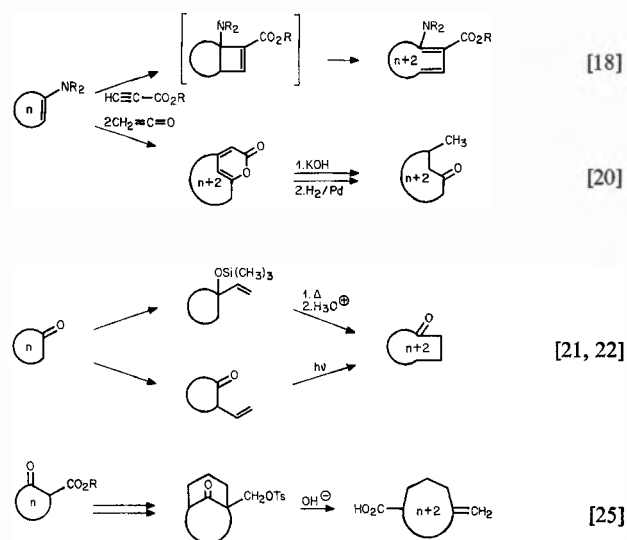


Stellvertretend für die vielen weiteren Typen von Reaktionen zur Überführung von n -gliedrigen in $(n+1)$ -gliedrige Ringe sind in Schema 2 eine basenkatalysierte Ringerweiterung von Pyrazol- in Pyrimidinderivate [15], die Carbenaddition an Cycloalkene gefolgt von Ringöffnung zum cyclischen Allen bzw. zum $(n+1)$ -gliedrigen Olefin [16] sowie die photochemische Umlagerung von Pyridinyliden [17] wiedergegeben.

Ringerweiterungen um zwei Atome

Unter den Ringerweiterungen um zwei Ringglieder befinden sich viele Beispiele, bei welchen die Schlüsselreaktion in einer Cycloaddition besteht. Beispielsweise seien die Umsetzungen von cyclischen Enaminen mit Propiolsäureester [18,19] oder mit Keten [20] angeführt (Schema 3). Formale [1,3]-sigmatropische Umlagerungen liegen den Ringerweiterungen via silylierte tertiäre Allylalkohole [21] oder via photolytische 1,3-Acylwanderung in 2-Vinylcycloalkanonen [22] zugrunde. Auch bei der thermischen Vinylcyclopropan-Cyclopenten-Umlagerung (bzw. deren Heteroatom-Varianten) tritt formal eine 1,3-Wanderung einer Cyclopropanbindung ein [23,24]. Als Vertreter einer Ringerweiterung um zwei Ringglieder via ein bicyclisches Zwischenprodukt ist in Schema 3 die basenkatalysierte Fragmentierung eines Bicyclo[$n.3.1$]alkanon-Derivates aufgeführt [25] (vgl. dazu auch [26]).

Schema 3:

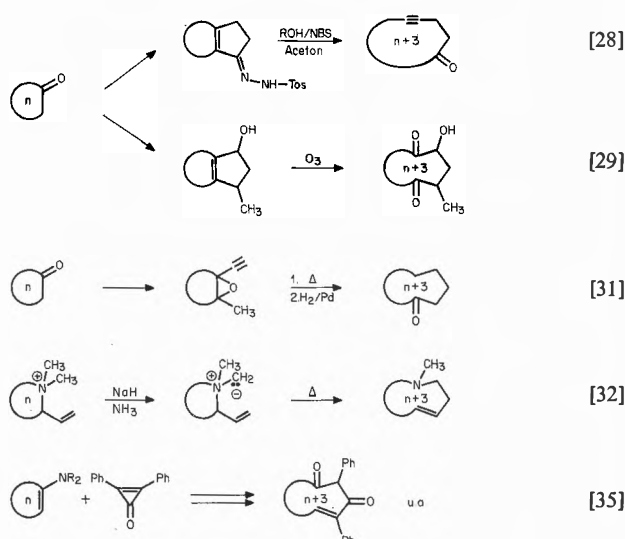


Ringerweiterungen um drei Atome

Besonderes Interesse fanden im Zusammenhang mit Musconsynthesen Ringerweiterungen vom 12- zum 15-gliedrigen Carbocyclus. Dabei haben sich die Sequenzen via Ringanellierung [27] und Spaltung der beiden Ringen gemeinsamen Bindung durch transannuläre Fragmentierung (z. B. die in Schema 4 skizzierte α,β -Enon-Alkinon-Fragmentierung) [28] bzw. oxidative Spaltung der zentralen Bindung [29] als geeignete Konzepte er-

wiesen. Auch das bei einer der Mitomycin-Synthesen als Zwischenprodukt benötigte 1-Benzazocin-5-on-Derivat kann durch photolytische oxidative Spaltung der C,C-Doppelbindung des entsprechenden Tetrahydrocyclopent[b]indols erhalten werden [30]. Über eine Reihe pericyclischer Reaktionen verläuft die Thermolyse von 1-Alkynyl-2-methyl-1,2-epoxycycloalkanen zum $(n+3)$ -gliedrigen Ring [31]. Ringerweiterungen von Aza- und Thiacyclen um drei Ringglieder sind mittels [2,3]-sigmatropischer Umlagerung der entsprechenden Ylide realisiert worden [32,33]. Die als Methode zur Synthese $(n+3)$ -gliedriger β -Diketone vorgestellte Umsetzung von Enaminen cyclischer Ketone mit Cyclopropanonen [34] führt zwar zur erwünschten Ringerweiterung, aber der $(n+3)$ -gliedrige Carbocyclus fällt nur als Nebenprodukt an [35].

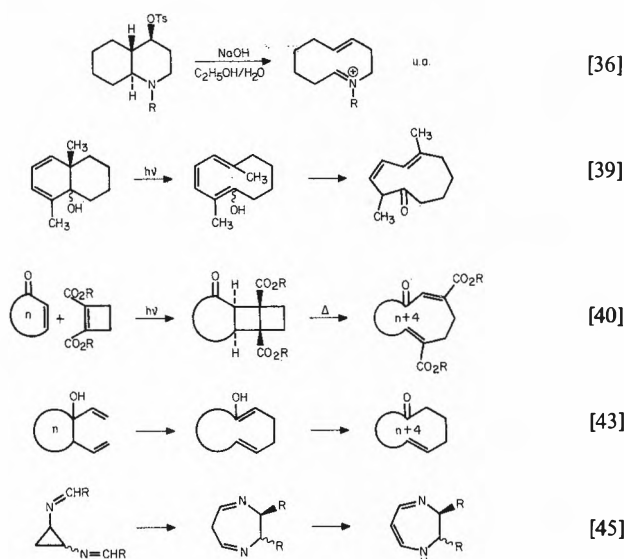
Schema 4:



Ringerweiterungen um vier Atome

Synthesen $(n+4)$ -gliedriger Ringsysteme aus bicyclischen Vorläufern sind in Analogie zu den im voranstehenden Abschnitt erwähnten Fragmentierungen oder oxidativen Spaltungen möglich; ein Beispiel ist in Schema 5 wiedergegeben (vgl. dazu [37,38]). Einen Zugang zu 10-gliedrigen Carbocyclen stellt die reversible elektrocyclische Ringöffnung des Cyclohexadien-systems in 1,2,3,4,4a,8a-Hexahydronaphthalinen dar [39], wobei im Falle der 4a-Hydroxyderivate das primär gebildete Enol zum entsprechenden Dienon umlagert. Die Photolyse eines Gemisches von α,β -ungesättigten cyclischen Ketonen und Cyclobuten-1,2-dicarbonensäureestern führt zum $(2+2)$ -Cycloaddukt, das eine thermische Cycloreversion zum $(n+4)$ -gliedrigen Dienon eingeht [40]. Zu den wichtigsten Ringerweiterungen um vier Ringglieder gehören aber sicher die [3,3]-sigmatropischen Umlagerungen vom Typ der

Schema 5:



Claisen- und Cope-Umlagerung [41]². Diese Reaktionen sind prinzipiell reversibel; die Lage des Gleichgewichtes hängt von den Energieverhältnissen von Edukt und Produkt ab. Dabei beeinflussen Ringspannungen und Folgereaktionen der Primärprodukte die Gleichgewichtslage am nachhaltigsten. In Schema 5 ist je ein Beispiel für eine «Oxy-Cope-Umlagerung» [43] (vgl. auch [44]) und eine «2,5-Diaza-Cope-Umlagerung» in einem Divinylcyclopropan-System [45] (vgl. auch [46]) wiedergegeben.

Die bisher zitierten Beispiele sollen die Vielfalt der Möglichkeiten zur Ringerweiterung aufzeigen. In den folgenden zwei Abschnitten soll nun einerseits auf Ringerweiterungsreaktionen von 3-Amino-2H-azirinen und andererseits auf einige repetierbare Ringerweiterungen ausführlicher eingegangen werden.

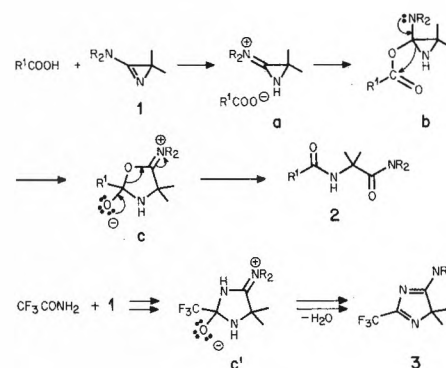
2. Ringerweiterungen von 3-Amino-2H-azirinen

3-Amino-2H-azirine (**1**) reagieren über das nucleophile Ringstickstoffatom mit einer Reihe von Elektrophilen [47]. Mit Ausnahme der Komplexbildung mit Metallhalogeniden [48,49] verlaufen alle bekannten Reaktionen unter Öffnung des 3-gliedrigen Ringes, wobei je nach Reagens und Substitution am Aziridinring bevorzugt die N(1),C(2)- oder die N(1),C(3)-Bindung gespalten wird. Für die Reaktion mit Carbonsäuren, die zu Diamiden des Typs **2** führt [50], ist ein Mechanismus via das Zwitterion **c** wahrscheinlich (Schema 6). Der hier beschriebene Reaktionstyp tritt offenbar nur dann auf, wenn **1**. das Reagens genügend acid für eine Protonierung von **1** ist, 2. das dabei gebildete Anion ein gutes Nucleophil ist und 3. das Aziridin-Zwischenprodukt ein umlagerungsfähiges System vom Typ **b** ist. Dass bei Erfüllung dieser Bedingungen der Reaktions-

² Eine Zusammenstellung von Ringerweiterungen via [3,3]-sigmatropische Umlagerungen findet sich auch in [42].

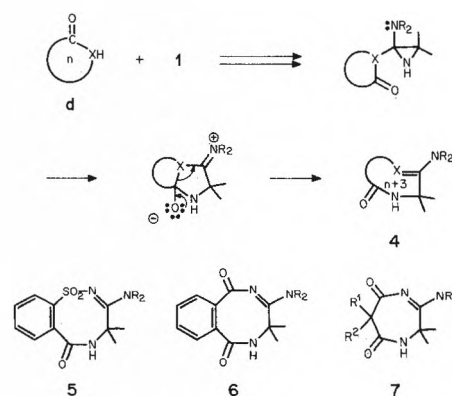
typ allgemeiner Natur ist, wurde anhand der Reaktionen von **1** mit enolisierbaren 1,3-Dicarbonylverbindungen [51], mit Phenolen [52], mit Sulfinsäuren [51], mit Thiocarbonsäuren und aktivierten Carbonsäureamiden [53] gezeigt. Im letzten Falle wird als einziges Produkt das entsprechende 4H-Imidazol vom Typ **3** gebildet.

Schema 6:



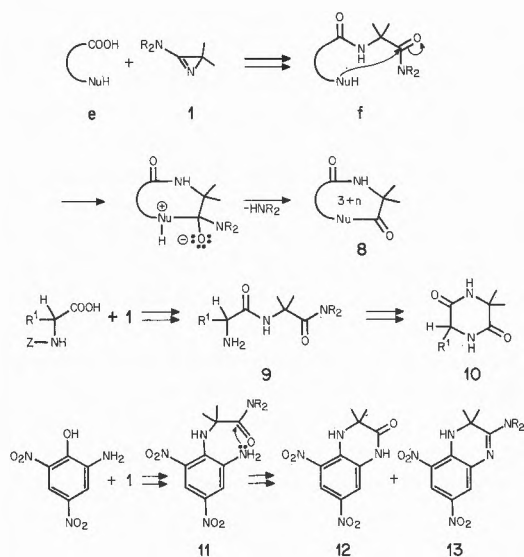
Wenn es nun gelingt, genügend acide, n-gliedrige cyclische Verbindungen vom Typ **d** mit **1** umzusetzen, müssten via den analogen Reaktionsmechanismus (n + 3)-gliedrige Heterocyclen vom Typ **4** entstehen (Schema 7). Tatsächlich haben sich Imide als geeignete Substrate erwiesen. So liefern die Umsetzungen von **1** mit Saccharin, Phthalimid und Malonimiden in guten Ausbeuten die Benzodiazocin-Derivate **5** und **6** [54] bzw. 1,4-Diazepinderivate vom Typ **7** [55]. Die Struktur dieser neuartigen Heterocyclen wurde im Falle von **5** (R = CH₃) und **7** (R = CH₃, R¹ = R² = C₂H₅) durch Röntgen-Kristallstrukturanalysen ermittelt. Einen Hinweis dafür, dass der erste Reaktionsschritt in der Protonierung des Aminoazirins **1** besteht, liefert der Befund, dass auch unter energischeren Reaktionsbedingungen weder N-substituierte Phthalimide noch N-substituierte Malonimide die entsprechende Ringerweiterungsreaktion eingehen.

Schema 7:



Eine zweite Möglichkeit zur Ringerweiterung des Azirins **1** zu höherrgliedrigen Heterocyclen bietet die Umsetzung mit bifunktionellen aciden Verbindungen, wobei die Primärprodukte (z. B. vom Typ **f** bei der Reaktion mit Carbonsäuren vom Typ **e**) in einer Sekundärreaktion cyclisiert werden können (z. B. zu Verbindungen vom Typ **8**, Schema 8). So werden aus den als Modellverbindungen eingesetzten α -Aminosäuren via Diamide vom Typ **9** die Diketopiperazine **10** erhalten [53]. Das aus Pikraminsäure und **1** in Analogie zu den Reaktionen mit anderen aktivierten Phenolen [52] gebildete Anilinderivat **11** ($R = CH_3$) cyclisiert bei Temperaturen um 100° , wobei unter Abspaltung von Dimethylamin oder Wasser die Chinoxalin-Derivate **12** und **13** entstehen [48]. Wie im weiteren gezeigt werden konnte, erlauben ausser der Amingruppe auch Amid-, Hydroxyl- und Thiolgruppen sekundäre Cyclisierungen. Die in Schema 8 skizzierte Reaktionssequenz kann somit ebenfalls verallgemeinert werden; wieweit allerdings mittlere und grosse Heterocyclen auf diesem Wege zugänglich sind, muss durch weitere Versuche abgeklärt werden.

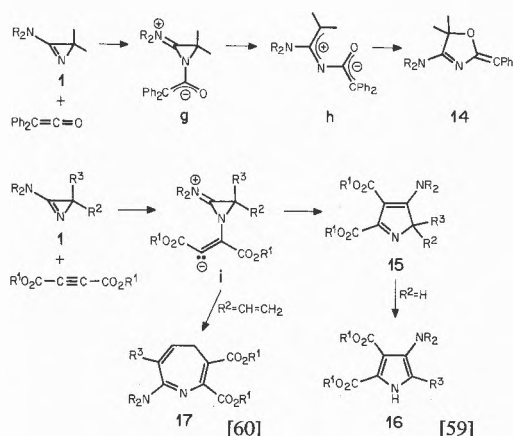
Schema 8:



Wie schon erwähnt, reagieren Aminoazirine **1** nicht nur als Basen, sondern über das nucleophile Ringstickstoffatom auch mit einer Reihe von Elektrophilen. Am intensivsten untersucht worden sind die Umsetzungen mit Heterokumulenen (vgl. [47,56,57] und dort zit. Lit.). In vielen Fällen werden bei diesen Reaktionen 5-gliedrige Heterocyclen gebildet, wie es in Schema 9 am Beispiel der Umsetzung mit Diphenylketen dargestellt ist [56,58]. Während die Reaktion bei -70° das Hauptprodukt **14** in 60% Ausbeute liefert [56], wird es bei Raumtemperatur noch in 20–25% Ausbeute gebildet; die Mengen der Nebenprodukte, bei denen es sich teilweise um isomere Heterocyclen handelt, steigen dagegen stark an [58]. Eben-

falls zu 5-gliedrigen Ringen erweitert wird **1** bei der Reaktion mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester.

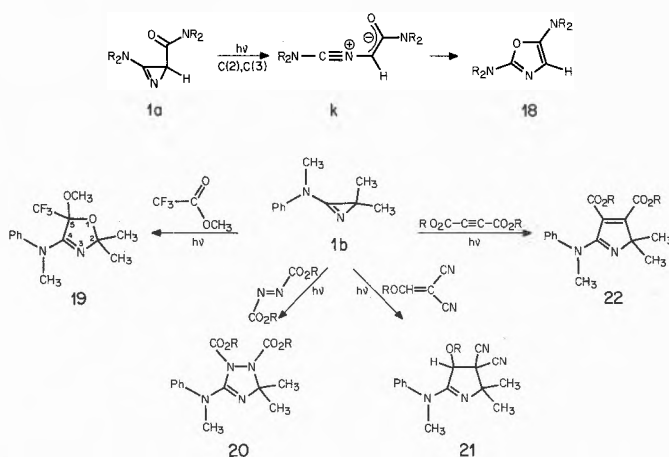
Schema 9:



Entsprechend dem in Schema 9 wiedergegebenen Reaktionsmechanismus wird im Falle von **1** ($R^2 = R^3 = CH_3$) das 2H-Pyrrol **15** isoliert [48], während mit **1** ($R^2 = H$) das Pyrrol **16** resultiert [59]. Interessant ist die Umsetzung eines 2-Vinyl-aminoazirins **1** ($R^2 = CH=CH_2$) mit Acetylendicarbonsäuredimethylester, bei der unter Beteiligung der Vinylgruppe eine Ringerweiterung um vier Ringglieder zum Azepin-Derivat **17** eintritt [60]. Bei dieser Reaktion, die formale Analogien zu Divinylcyclopropan-Umlagerungen aufweist (vgl. Einleitung, Schema 5), wird die N(1),C(2)-Bindung von **1** gebrochen, während bei der Bildung von **15** bzw. **16** eine N(1),C(3)-Spaltung auftritt.

Eine weitere Möglichkeit, Ringerweiterungen von Aminoazirinen **1** zur Synthese von Heterocyclen auszunutzen, ist die photolytische Isomerisierung bzw. die photoinduzierte Cycloaddition (zum photochemischen Verhalten von 3-Aryl-2H-azirinen siehe [61,62]). So konnte gezeigt werden, dass **1a** bei der Bestrahlung mit kurzweiligem UV-Licht eine Isomerisierung zum

Schema 10:

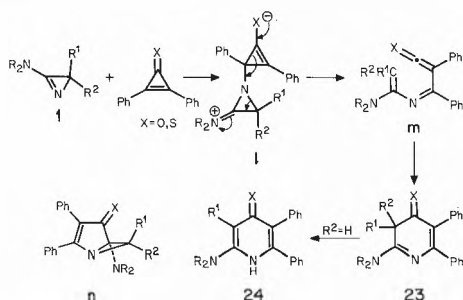


Oxazol **18** geht [63] (Schema 10). Dieser Reaktionstyp entspricht dem zweiten Schritt der gut bekannten photochemischen Isoxazol-Oxazol-Umlagerung [64, 65], bei welcher 2-Acyl-2H-azirine vom Typ **1a** und Benzonitril-ylide vom Typ **k** als Zwischenprodukte auftreten.

Photolyse des N-Phenyl-aminoazirins **1b** in Gegenwart der in Schema 10 aufgeführten Dipolarophile liefert die 5-gliedrigen Heterocyklen **19–22** in präparativ brauchbaren Ausbeuten [63, 64]. Als Reaktionsmechanismus wird in Analogie zu den Photolysen der 3-Aryl-2H-azirine eine Spaltung der C,C-Bindung unter Ausbildung eines Benzonitril-ylids gefolgt von einer 1,3-dipolaren Cycloaddition formuliert.

Zum Schluss sei noch eine Ringerweiterung von **1** um drei Ringglieder erwähnt, nämlich die Umsetzung mit Cycloproponen bzw. -thionen [66] (Schema 11).

Schema 11:



Wie Eicher und Mitarbeiter gezeigt haben, reagieren nichtenolisierbare Imine sowie Amidine mit Cycloproponen zu 2-Pyrrolin-4-onen [67]. Die analogen Reaktionsprodukte mit cyclischen, dreigliedrigen Iminen und Amidinen, d.h. mit 3-Aryl- bzw. 3-Amino-2H-azirinen, wären 1-Azabicyclo [3.1.0]hexenone vom Typ **n**. Bei den in guten Ausbeuten isolierten Produkten handelt es sich aber um 4(3H)-Pyridone **23** oder 4-Pyridone **24** [66, 68] (Schema 11). Als Reaktionsmechanismus für ihre Bildung wird die Öffnung beider dreigliedrigen Ringe im Zwischenprodukt **1**, gefolgt von einem electrocyclischen Ringschluss des Heterokumulens **m** formuliert. Das Auftreten von Ketenen als Zwischenprodukte wurde bei den Umsetzungen von Cycloproponen mit offenkettigen Iminen direkt UV-spektroskopisch nachgewiesen [67].

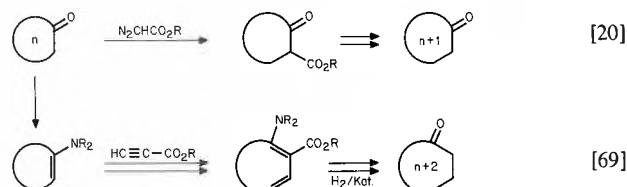
Die Umsetzung von **1** mit Alkyl-phenyl-cycloproponen führt in der Regel zu den beiden isomeren 4(3H)-Pyridonen, die aus dem «Michael-artigen» Angriff des Azirins am alkyl- bzw. phenylsubstituierten C-Atom des Cycloproponens resultieren [53, 66].

3. Repetierbare Ringerweiterungen

Unter diesen Begriff fallen Reaktionssequenzen, bei denen der Ringerweiterungsschritt mehrfach nacheinander durchgeführt werden kann [3, 6, 7, 33, 42]. Eine

Repetition ist prinzipiell immer dann möglich, wenn bei der Ringerweiterung die Funktionalität erhalten bleibt oder wenigstens leicht regenerierbar ist. Als Beispiele sind in Schema 12 zwei schon in der Einleitung erwähnte Ringerweiterungen von cyclischen Ketonen aufgeführt, bei welchen die primär gebildeten Produkte via Hydrolyse und Decarboxylierung wieder in Cycloalkanone übergeführt und einem weiteren Zyklus unterworfen werden können.

Schema 12:

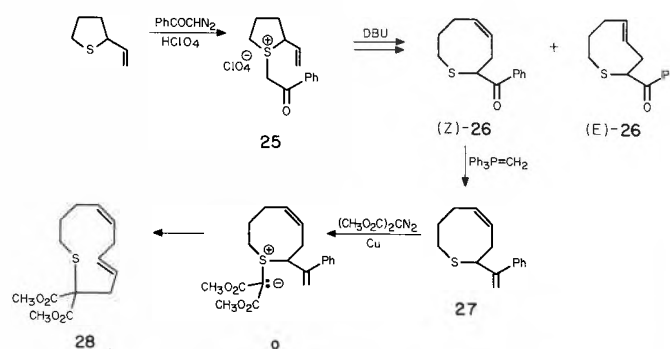


Im folgenden soll auf drei Typen repetierbarer Ringerweiterungen, die in jüngster Zeit ausgearbeitet worden sind, eingegangen werden.

Via [2,3]-sigmatropische Umlagerungen in Sulfonium-yliden

Dieses Konzept wurde praktisch gleichzeitig von zwei Arbeitsgruppen realisiert [6, 7, 33, 70, 71]. Phenacylierung von 2-Vinylthiacyclopentan liefert das Sulfoniumsalz **25** [33] (Schema 13). Aus diesem wird mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) das Schwefelylid gebildet, welches via [2,3]-sigmatropische Umlagerung zu einem Gemisch der 8-gliedrigen Thiacyclen (Z)- und (E)-**26** führt. Wittig-Olefinierung von (Z)-**26** ergibt den neuen 2-Vinylthiacyclus **27**, aus dem via Carbenaddition das Ylid **o** und durch erneute [2,3]-sigmatropische Umlagerung der 11-gliedrige Ring **28** gebildet wird [33].

Schema 13:

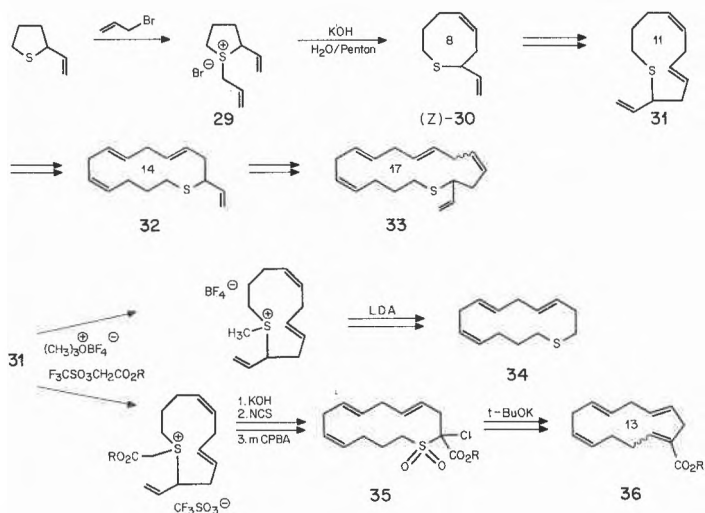


Eine elegante Vereinfachung dieses Konzeptes bringt das in Schema 14 skizzierte Verfahren [6, 7, 70]³, da bei der Umlagerung direkt wieder ein 2-Vinylthia-

³ Gleichzeitig und unabhängig wurde das gleiche Konzept von der Arbeitsgruppe von Vedejs entwickelt [71, 72] (vgl. auch [73]).

cyclus gebildet wird. Ausgehend von 2-Vinyl-thiacyclopentan bzw. -hexan werden via Allylierung mit Allylbromid, Erzeugung des Schwefelylids mit Kaliumhydroxid in einem Zweiphasensystem und [2,3]-sigmatropische Umlagerung die ringerweiterten Thiacyclen 30–33 bzw. die entsprechenden 9-, 12-, 15- und 18-gliedrigen 2-Vinyl-thiacyclen erhalten. Neben den erwähnten Produkten entstehen z.T. auch deren (E), (Z)-Isomere und weitere Produkte. Die isolierten und gereinigten 17- bzw. 18-gliedrigen Thiacyclen wurden ausgehend von 2-Vinyl-thiacyclopentan bzw. -hexan in Gesamtausbeuten von je etwa 7% erhalten [6, 7].

Schema 14:



Die Nützlichkeit dieser repetierbaren Ringerweiterung zur Synthese makrocyclischer Systeme wird noch dadurch erhöht, dass durch [2,3]-sigmatropische Umlagerung der Ylide entsprechender Methylsulfoniumsalze die vinylgruppenfreien Thiacyclen (z. B. 34 in Schema 14) und via eine Ramberg-Bäcklund-Umlagerung der Sulfone vom Typ 35 auch die (n - 1)-gliedrigen Carbocyclen vom Typ 36 (Schema 14) zugänglich sind [7] (vgl. auch [74]).

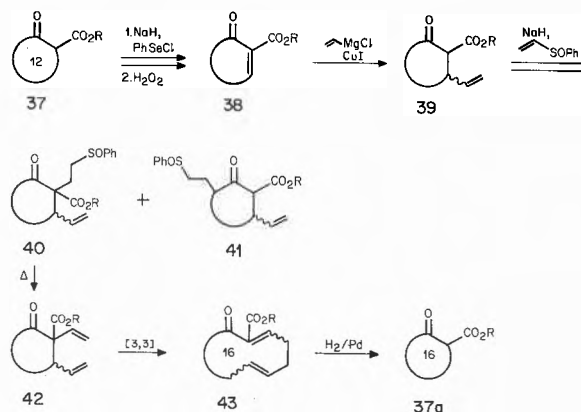
Via Cope-Umlagerung von 2,3-Divinylcycloalkanonen

Dass die Cope-Umlagerung als Ringerweiterungsreaktion um vier C-Atome genutzt werden kann, ist schon in der Einleitung belegt worden (Schema 5). Vor kurzem wurde nun versucht, das Konzept einer repetierbaren Cope-Reaktion zur Synthese makrocyclischer Ketone zu verwirklichen [42, 75].

Ausgehend von cyclischen β -Ketoestern des Typs 37 (Schema 15) werden durch Umsetzung mit NaH und Phenylselenenylchlorid die α -Phenylselenoderivate und nach Behandlung mit H_2O_2 bei Raumtemperatur direkt die α,β -ungesättigten Ketoester 38 erhalten. Die Einführung der β -Vinylgruppe gelingt durch 1,4-Addition von Vinylmagnesiumchlorid in Gegenwart katalytischer Mengen von Kupfer(I)jodid (vgl. [76]). Für die Einführung der α -Vinylgruppe ist der Weg via

Michaeladdition an Phenylvinylsulfoxid [77] gefolgt von thermischer Sulfoxidelimination [78] gewählt worden. Leider erfolgt der Additionsschritt entgegen den Erwartungen nicht regioselektiv. Neben dem erwünschten Addukt vom Typ 40 wird im Falle des 12- und 15-gliedrigen Carbocyclen überraschend auch das Isomere vom Typ 41 in vergleichbaren Mengen gebildet, was eine schlechte Ausbeute von 40 zur Folge hat.

Schema 15:

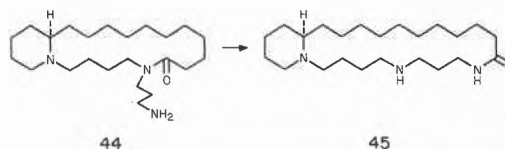


Diese unerwünschte Konkurrenzreaktion muss offenbar mit sterischen Effekten, bedingt durch die β -Vinylgruppe, erklärt werden [75]. Die 2,3-Divinylverbindungen vom Typ 42 lagern sich zum Teil schon bei ihrer Herstellung durch Thermolyse der Sulfoxide 40 in die ringerweiterten Carbocyclen vom Typ 43 um. Im Falle des 9- und 15-gliedrigen Divinylderivates ist gezeigt worden, dass der eigentliche Ringerweiterungsschritt, d.h. die Cope-Umlagerung, mit Ausbeuten > 90% verläuft. Die als (E), (Z)-Isomerengemische anfallenden ungesättigten Ketoester vom Typ 43 werden durch katalytische Hydrierung in die (n + 4)-gliedrigen β -Ketoester vom Typ 37a übergeführt, die dann in einen neuen Reaktionszyklus eingesetzt werden können.

Wie die Reaktionssequenzen ausgehend vom 9-, 12- und 15-gliedrigen Ketoester zeigen [42, 75], ist mit der in Schema 15 skizzierten Reaktionsfolge das Prinzip einer Macrocyclensynthese via repetierbare Cope-Umlagerung realisiert worden. Für einen praktischen Einsatz der Methode sind jedoch die bis jetzt erzielten Gesamtausbeuten von 10-20% für einen Zyklus – in erster Linie durch die nichtselektive Michaeladdition bedingt – noch zu niedrig.

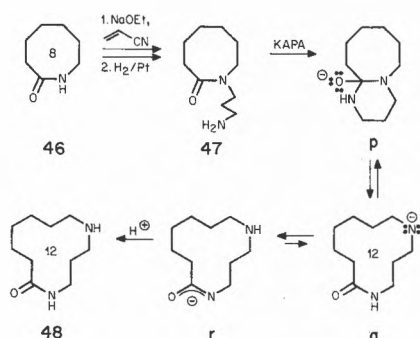
Via intramolekulare Umamidierung von Lactamen

Im Zusammenhang mit der Strukturaufklärung und



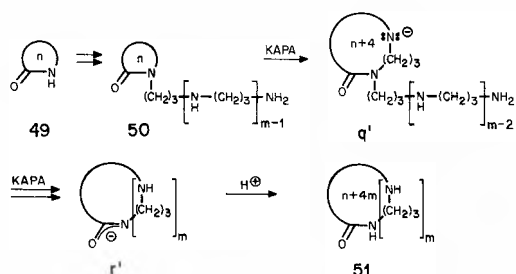
der Synthese der Oncinotis-Alkaloide Neooncinotin (**44**) und Isoooncinotin (**45**) wurde gezeigt, dass sich **44** sowohl thermisch als auch basenkatalysiert via Transamidierung in **45** umlagert [79]⁴. In der Folge ist der Anwendungsbereich der basenkatalysierten Umamidierung als Ringerweiterungsreaktion intensiv untersucht worden. So liefert z. B. das 8-gliedrige Aminolactam **47** bei der Behandlung mit einer sehr starken Base wie z. B. Kalium-3-amino-propylamid (KAPA) das 12-gliedrige Azalactam **48** in 96% Ausbeute [82] (Schema 16).

Schema 16:



Als Reaktionsmechanismus wird eine Deprotonierung der primären Aminogruppe von **47** angenommen, gefolgt von nucleophiler Addition an die Amidgruppierung unter Bildung von **p** und Ringöffnung zum resonanzstabilisierten Amidanion **r**. Ausgehend von **48** kann diese Reaktionssequenz wiederholt werden. Damit sind $(n + 4)$ -gliedrige Polyazalactame durch repetierbare Umamidierung via 6-gliedrige Zwischenprodukte vom Typ **p** leicht zugänglich geworden⁵. Von besonderer Bedeutung ist der Befund, wonach

Schema 17:



⁴ Eine Ringerweiterung via Umamidierung ist auch im Falle von N-(3-Aminopropyl)-glutarimid beobachtet worden [80]. Dabei wird in einer reversiblen Reaktion der 10-gliedrige Ring gebildet. In vergleichbarer Weise reagieren $(n + 1)$ -gliedrige n-(3-Hydroxypropyl)-lactone unter Translactonisierung zu $(n + 4)$ -gliedrigen n-Hydroxylactonen [81].

⁵ Analoge Ringerweiterungen von Aminoäthyl- und Amino-butyl-lactamen um drei bzw. fünf Ringglieder sind ebenfalls realisiert worden [83].

mehrere Aminopropyl-Einheiten in einer «Eintopfreaktion» in den Lactamring eingebaut werden können [84, 85]. Damit kann die voranstehend beschriebene, stufenweise Reaktionssequenz umgangen werden. Im Ausgangsmaterial vom Typ **50** ist der für die Ringerweiterung notwendige Aminopropyl-Rest mehrfach aneinander gereiht. Bei der basischen Transamidierung läuft dann die Ringerweiterung um jeweils vier Ringglieder m -mal nacheinander ab, was in einem Syntheseschritt zum $(n + 4m)$ -gliedrigen Polyazalactam **51** (Schema 17) führt. Auf diese Weise wurden ausgehend vom 13-gliedrigen Lactam **49** ($n = 13$) die **51** entsprechenden 21-, 25-, 33- und 53-gliedrigen Macrocyclen ($m = 2, 3, 5$ bzw. 10) synthetisiert. Für diesen Reaktionsablauf, der ein Musterbeispiel einer repetierbaren Ringerweiterung darstellt, wurde in Anlehnung an die Arbeitsweise eines Reissverschlusses der Begriff «Zip»-Reaktion geprägt.

Literaturverzeichnis

- 1 S. Masamune: *Aldrichimica Acta* 11 (1978) 23; S. Masamune, G. S. Bates und J. W. Corcoran: *Angew. Chem.* 89 (1977) 602; K. C. Nicolaou: *Tetrahedron* 33 (1977) 683; T. G. Back, *ibid.* 33 (1977) 3041.
- 2 S. Blechert: *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 28 (1980) 110.
- 3 C. D. Gutsche und D. Redmore: 'Carbocyclic Ring Expansion Reactions', Academic Press, New York 1968.
- 4 H. C. Van der Plas: 'Ring Transformations of Heterocycles', Vol. 1 und 2, Academic Press, London 1973.
- 5 K. Ziegler in 'Methoden der Organischen Chemie' (Houben-Weyl; E. Müller, Ed.), Vol. IV/2, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1955, S. 791 ff.
- 6 R. W. Lang: 'Repetierbare Ringerweiterungen durch [2,3]-sigmatropische Umlagerungen in cyclischen Bis-allylsulfoniumyliden', Diplomarbeit Universität Zürich 1977.
- 7 R. Schmid: 'Repetierbare Ringerweiterungen durch [2,3]-sigmatropische Umlagerungen; Synthese mittlerer und grosser Thiacyclen', Dissertation Universität Zürich 1978.
- 8 M. Karpf: 'Unterwegs von 12- zu 15-gliedrigen Ringen', Dissertation Universität Zürich 1978.
- 9 J. March: 'Advanced Organic Chemistry', 2nd Edition, McGraw-Hill, Tokyo 1977; R. T. Morrison & R. N. Boyd, 'Lehrbuch der Organischen Chemie', Verlag Chemie, Weinheim 1974.
- 10 W. Kirmse: *Topics in Current Chemistry* 80 (1979) 125.
- 11 R. B. Woodward und R. Hoffmann: *Angew. Chem.* 81 (1969) 797; N. T. Anh: 'Die Woodward-Hoffmann-Regeln und ihre Anwendung', Verlag Chemie, Weinheim 1972.
- 12 Y. M. Saunier, R. Danion-Bougot, D. J. Danion und R. Carrié: *Chem. Abstr.* 89 (1978) P 59712; M. Sato, S. Ebine und J. Tsunetsugu: *J. chem. Soc. Chem. Comm.* 1978, 215; R. P. Kirchen, T. S. Sorensen und K. E. Wagstaff: *J. Amer. Chem. Soc.* 100 (1978) 5134.
- 13 W. Ried und H. Bopp: *Synthesis* 1978, 211.
- 14 P. A. Grieco, Y. Yokoyama, S. Gilman und Y. Ohfuné: *J. chem. Soc. Chem. Comm.* 1977, 870; J. A. Cella, J. P. McGrath, J. A. Kelley, O. ElSoukkary und L. Hilpert: *J. org. Chemistry* 42 (1977) 2077.
- 15 S. Senda, K. Hirota, T. Asao und Y. Yamada: *Tetrahedron Letters* 1978, 2295.
- 16 S. N. Moorthy, R. Vaidyanathaswamy und D. Devaprabhakar: *Synthesis* 1975, 194;

- vgl. auch *H. J. J. Loozen, W. M. M. Robben, T. L. Richter* und *H. M. Buck*: *J. org. Chemistry* 41 (1976) 384;
H. J. J. Loozen, W. M. M. Robben und *H. M. Buck*: *Rec. trav. chim.* 95 (1976) 248.
- 17 *M. Nastasi* und *J. Streith*: *Bull. Soc. chim. France* 1973, 630; siehe auch *A. Lablache-Combié* in 'Photochemistry of Heterocyclic Compounds' (*O. Buchardt*, Ed.), Wiley-Interscience, New York 1976, S. 207.
- 18 *D. W. Boerth* und *F. A. Van-Catledge*: *J. org. Chemistry* 40 (1975) 3319;
E. Yoshii und *S. Kimoto*: *Chem. Pharm. Bull.* 17 (1969) 629;
K. C. Brannock, R. D. Burpitt, V. W. Goodlett und *J. G. Thweatt*: *J. org. Chemistry* 29 (1964) 818; 28 (1963) 1464.
- 19 Lit. [3], S. 173 ff.
- 20 *M. Karpf* und *A. S. Dreiding*: *Helv. chim. Acta* 58 (1975) 2409;
S. Hünig und *H. Hoch*: *Chem. Ber.* 105 (1972) 2197.
- 21 *R. W. Thies* und *E. P. Seitz*: *J. chem. Soc. Chem. Comm.* 1976, 846;
R. W. Thies und *Y. B. Choi*: *J. org. Chemistry* 38 (1973) 4067.
- 22 *R. L. Coffin, R. S. Givens* und *R. G. Carlson*: *J. Amer. chem. Soc.* 96 (1974) 7554;
R. G. Carlson und *A. V. Prabhu*: *J. org. Chemistry* 39 (1974) 1753;
R. C. Cookson und *P. Singh*: *J. chem. Soc. (C)* 1971, 1477;
vgl. auch *M. Higo, T. Sakashita, M. Toyoda* und *T. Makaiyama*: *Bull. chem. Soc. Japan* 45 (1972) 250.
- 23 *G. D. Andrews* und *J. E. Baldwin*: *J. Amer. chem. Soc.* 98 (1976) 6705, 6706;
H. G. Richey, Jr. und *D. W. Shull*: *Tetrahedron Letters* 1976, 575;
R. V. Stevens: *Acc. chem. Res.* 10 (1977) 193;
R. J. Crawford, S. B. Lutener und *R. D. Cockroft*: *Canad. J. Chemistry* 54 (1976) 3364;
A. Padwa, D. Dean und *T. Oine*: *J. Amer. chem. Soc.* 97 (1975) 2822;
vgl. *H. W. Heine* in 'Mechanismus of Molecular Migrations', Vol. 3 (*B. S. Thyagarajan*, Ed.), Wiley-Interscience, New York 1971, S. 145.
- 24 Lit. [3], S. 163.
- 25 *H. Marschall* und *F. Vogel*: *Chem. Ber.* 107 (1974) 2176;
A. C. Cope und *M. E. Synerholm*: *J. Amer. chem. Soc.* 72 (1950) 5228;
vgl. auch *G. L. Buchanan, A. McKillop* und *R. A. Raphael*: *J. chem. Soc.* 1965, 833.
- 26 *G. Stork* und *H. K. Landesman*: *J. Amer. chem. Soc.* 78 (1956) 5129.
- 27 *W. E. Fristad, D. S. Dime, T. R. Bailey* und *L. A. Paquette*: *Tetrahedron Letters* 1979, 1999;
M. Karpf und *A. S. Dreiding*: *Helv. chim. Acta* 59 (1976) 1226.
- 28 *Ch. Fehr, G. Ohloff* und *G. Büchi*: *Helv. chim. Acta* 62 (1979) 2655;
vgl. dazu auch *R. W. Gray* und *A. S. Dreiding*: *ibid.* 60 (1977) 1969;
Q. Branca und *A. Fischli*: *ibid.* 60 (1977) 925;
A. Fischli, Q. Branca und *J. J. Daly*: *ibid.* 59 (1976) 2443;
D. Felix, J. Schreiber, G. Ohloff und *A. Eschenmoser*: *ibid.* 54 (1971) 2896.
- 29 *M. Baumann, W. Hoffmann* und *N. Müller*: *Tetrahedron Letters* 1976, 3585;
G. Ohloff, J. Becker und *K. H. Schulte-Elte*: *Helv. chim. Acta* 50 (1967) 705.
- 30 *T. Kametani, T. Ohsawa* und *M. Ihara*: *Heterocycles* 12 (1979) 913;
T. Kametani, K. Takahashi, M. Ihara und *K. Fukumoto*: *J. chem. Soc. Perkin I* 1979, 1847.
- 31 *M. Karpf* und *A. S. Dreiding*: *Helv. chim. Acta* 60 (1977) 3045.
- 32 *B. Hasiak*: *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* 282 (1976) 1003;
T. Durst, R. Van den Elzen und *M. J. LeBelle*: *J. Amer. chem. Soc.* 94 (1972) 9261;
G. C. Jones und *C. R. Hauser*: *J. org. Chemistry* 27 (1962) 3572.
- 33 *E. Vedejs* und *J. P. Hagen*: *J. Amer. chem. Soc.* 97 (1975) 6878.
- 34 *J. Ciabattoni* und *G. A. Berchtold*: *J. Amer. chem. Soc.* 87 (1965) 1404; *J. org. Chemistry* 31 (1966) 1336.
- 35 *M. A. Steinfels* und *A. S. Dreiding*: *Helv. chim. Acta* 55 (1972) 702.
- 36 *J. A. Marshall* und *J. H. Babler*: *J. org. Chemistry* 34 (1969) 4186;
M. Geisel, C. A. Grob und *R. A. Wohl*: *Helv. chim. Acta* 52 (1969) 2206;
C. A. Grob, H. R. Kiefer, H. J. Lutz und *H. J. Wilkens*: *ibid.* 50 (1967) 416.
- 37 *P. S. Wharton, Y. Sumi* und *R. A. Kretchmer*: *J. org. Chemistry* 30 (1965) 234.
- 38 *J. A. Marshall*: *Synthesis* 1971, 229.
- 39 *Y. Fujimoto, T. Shimizu* und *T. Tatsuno*: *Chem. Abstr.* 87 (1977) P 53463; *Tetrahedron Letters* 1976, 2041;
vgl. auch *E. J. Corey* und *A. G. Hortmann*: *J. Amer. chem. Soc.* 87 (1965) 5736.
- 40 *G. L. Lange, M.-A. Huggins* und *E. Neidert*: *Tetrahedron Letters* 1976, 4409.
- 41 *S. J. Rhoads* und *N. R. Raulin*: *Org. Reactions* 22 (1975) 1.
- 42 *J. Bruhn*: 'Die Cope-Umlagerung als Prinzip einer repetierbaren Ringerweiterung', Dissertation Universität Zürich 1979.
- 43 *M. Nishino, H. Kondo* und *A. Miyake*: *Chemistry Letters* 1973, 667;
E. N. Marvell und *W. Whalley*: *Tetrahedron Letters* 1970, 509;
E. N. Marvell und *T. Tao*: *ibid.* 1969, 1341;
P. Lriverend und *J.-M. Conia*: *Bull. Soc. chim. France* 1970, 1040.
- 44 *M. P. Schneider* und *J. Rebell*: *J. chem. Soc. Chem. Comm.* 1975, 283;
R. Rienäcker und *N. Balcioglu*: *Liebigs Ann. Chem.* 1975, 650;
G. S. Hammond und *C. D. DeBoer*: *J. Amer. chem. Soc.* 86 (1964) 899;
E. Vogel: *Angew. Chem.* 74 (1962) 829.
- 45 *H. Quast* und *J. Stawitz*: *Tetrahedron Letters* 1977, 2709;
H. A. Staab und *F. Vögtle*: *Chem. Ber.* 98 (1965) 2701.
- 46 *P. A. Wender, M. A. Eissenstat* und *M. P. Filosa*: *J. Amer. chem. Soc.* 101 (1979) 2196;
P. A. Wender und *M. P. Filosa*: *J. org. Chemistry* 41 (1976) 3490;
E. Piers und *E. H. Ruediger*: *J. chem. Soc. Chem. Comm.* 1979, 166;
E. Piers, I. Nagakura und *H. E. Morton*: *J. org. Chemistry* 43 (1978) 3630;
N. Manisse und *J. Chuche*: *J. Amer. chem. Soc.* 99 (1977) 1272;
J. P. Marino und *L. J. Browne*: *Tetrahedron Letters* 1976, 3241, 3245.
- 47 *H. Heimgartner*: *Chimia* 33 (1979) 111.
- 48 *H. Heimgartner*: unveröffentlichte Ergebnisse.
- 49 *K. Dietliker, U. Schmid, G. Mukherjee-Müller* und *H. Heimgartner*: *Chimia* 32 (1978) 164.
- 50 *P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Schmid, P. Hoet* und *L. Ghosez*: *Tetrahedron* 30 (1974) 3737.
- 51 *B. P. Chandrasekhar, U. Schmid, R. Schmid, H. Heimgartner* und *H. Schmid*: *Helv. chim. Acta* 58 (1975) 1191.
- 52 *B. P. Chandrasekhar, H. Heimgartner* und *H. Schmid*: *Helv. chim. Acta* 60 (1977) 2270.
- 53 *S. Chaloupka* und *H. Heimgartner*: unveröffentlichte Ergebnisse.
- 54 *S. Chaloupka, P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Schmid, H. Link, K. Bernauer* und *W. E. Oberhänsli*: *Helv. chim. Acta* 60 (1977) 2476.
- 55 *B. Scholl, J. H. Bieri* und *H. Heimgartner*: *Helv. chim. Acta* 61 (1978) 3050.

- 56 G. Mukherjee-Müller, H. Heimgartner und H. Schmid: *Helv. chim. Acta* 62 (1979) 1429.
- 57 E. Schaumann und H. Mrotzek: *Tetrahedron* 35 (1979) 1965.
- 58 E. Schaumann, S. Grabley, M. Henriët, L. Ghosez, R. Touillaux, J.-P. Declercq, G. Germain und M. Van Meerssche: *J. org. Chemistry* im Druck. Herrn Prof. Dr. E. Schaumann sei für die Übersendung eines Vorabdrucks der Arbeit gedankt.
- 59 G. J. de Voghel, T. L. Eggerichs, B. Clamot und H. G. Viehe: *Chimia* 30 (1976) 191.
- 60 L. Ghosez, A. Demoulin, M. Henriët, E. Sonveaux, M. Van Meerssche, G. Germain und J.-P. Declercq: *Heterocycles* 7 (1977) 895.
- 61 P. Gilgen, H. Heimgartner, H. Schmid und H.-J. Hansen: *Heterocycles* 6 (1977) 143; A. Padwa, *Acc. chem. Res.* 9 (1976) 371; *Chem. Rev.* 77 (1977) 37.
- 62 L. Aeppli, K. Bernauer, F. Schneider, K. Strub, W. E. Oberhänsli und K.-H. Pfoertner: *Helv. chim. Acta* 63 (1980) 630; K.-H. Pfoertner und R. Zell: *ibid.* 63 (1980) 645.
- 63 K. Dietliker, W. Stegmann und H. Heimgartner: *Heterocycles* 14 (1980) im Druck.
- 64 K. Dietliker: 'Photochemie und Übergangsmetallkomplexe von Aminoazirinen; Zur photochemisch induzierten Isomerisierung von 4-Aroyl-Isoxazolen', Dissertation Universität Zürich 1980.
- 65 K. Dietliker, P. Gilgen, H. Heimgartner und H. Schmid: *Helv. chim. Acta* 59 (1976) 2074; A. Padwa, E. Chen und A. Ku: *J. Amer. chem. Soc.* 97 (1975) 6484, und dort zit. Lit.
- 66 S. Chaloupka und H. Heimgartner: *Chimia* 32 (1978) 468; *Helv. chim. Acta* 62 (1979) 86.
- 67 Th. Eicher und D. Krause: *Tetrahedron Letters* 1979, 1213; Th. Eicher, J. L. Weber und G. Chatila: *Liebigs Ann. Chem.* 1978, 1203; Th. Eicher, G. Franke und F. Abdesaken: *Tetrahedron Letters* 1977, 4067.
- 68 A. Hassner und A. Kascheres: *J. org. Chemistry* 37 (1972) 2328.
- 69 R. D. Burpitt und J. G. Thweatt: *Org. Synth.* 48 (1968) 56.
- 70 R. Schmid und H. Schmid: *Helv. chim. Acta* 60 (1977) 1361.
- 71 E. Vedejs, M. J. Mullins, J. M. Renga und S. P. Singer: *Tetrahedron Letters* 1978, 519.
- 72 E. Vedejs, M. J. Arco, D. W. Powell, J. M. Renga und S. P. Singer: *J. org. Chemistry* 43 (1978) 4831.
- 73 E. Vedejs, J. P. Hagen, B. L. Roach und K. L. Spear: *J. org. Chemistry* 43 (1978) 1185; V. Cere, C. Paolucci, S. Pollicino, E. Sandri und A. Fava: *J. org. Chemistry* 43 (1978) 4826; E. Vedejs und M. J. Mullins: *J. org. Chemistry* 44 (1979) 2947.
- 74 E. Vedejs, M. J. Arnost und J. P. Hagen: *J. org. Chemistry* 44 (1979) 3230.
- 75 J. Bruhn, H. Heimgartner und H. Schmid: *Helv. chim. Acta* 62 (1979) 2630.
- 76 H. O. House, R. A. Latham und C. D. Slater: *J. org. Chemistry* 31 (1966) 2667; G. H. Posner: *Org. Reactions* 19 (1972) 1.
- 77 G. A. Koppel und M. D. Kinnick: *J. chem. Soc. Chem. Comm.* 1975, 473.
- 78 B. M. Trost und T. N. Salzmann: *J. Amer. chem. Soc.* 95 (1973) 6840.
- 79 A. Guggisberg, M. M. Badawi, M. Hesse und H. Schmid: *Helv. chim. Acta* 57 (1974) 414.
- 80 G. I. Glover, R. B. Smith und H. Rapoport: *J. Amer. chem. Soc.* 87 (1965) 2003.
- 81 E. J. Corey, D. J. Brunelle und K. C. Nicolaou: *J. Amer. chem. Soc.* 99 (1977) 7359.
- 82 A. Guggisberg, U. Kramer, Ch. Heidelberger, R. Charubala, E. Stephanou, M. Hesse und H. Schmid: *Helv. chim. Acta* 61 (1978) 1050.
- 83 E. Stephanou, A. Guggisberg und M. Hesse: *Helv. chim. Acta* 62 (1979) 1932.
- 84 U. Kramer, A. Guggisberg, M. Hesse und H. Schmid: *Angew. Chem.* 89 (1977) 899; *Helv. chim. Acta* 61 (1978) 1342; *Angew. Chem.* 90 (1978) 210.
- 85 U. Kramer, H. Schmid, A. Guggisberg und M. Hesse: *Helv. chim. Acta* 62 (1979) 811.