

## 1,3-Dipolare Cycloadditionen bei Cycloalkeninen

Peter König, Johannes Zoumtas, Karla Bleckmann und Herbert Meier\* ,\*\*)

Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen,  
Auf der Morgenstelle 18, D-7400 Tübingen 1

Eingegangen am 21. Februar 1983

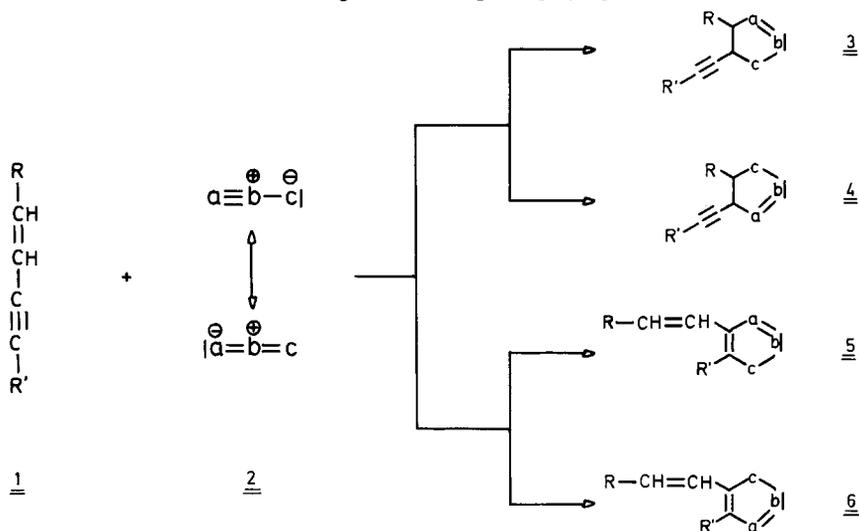
Die Cycloalkyne **1a–g** werden mit den 1,3-Dipolen Diazomethan (**2a**) und 2,4,6-Trimethylbenzonnitriloxid (**2b**) behandelt. Dabei interessieren besonders die Konkurrenz von Doppel- und Dreifachbindungen und die Regioselektivität. Es lassen sich charakteristische Unterschiede im Verhalten von gespannten (**1a–d**) und ungespannten Dipolarophilen (**1e–g**) feststellen. Zur Erklärung wird die Grenzorbital-Theorie herangezogen.

### 1,3-Dipolar Cycloadditions of Cycloalkenyne

The Cycloalkynes **1a–g** are treated with the 1,3-dipoles diazomethane (**2a**) and 2,4,6-trimethylbenzonnitrile oxide (**2b**). The competition of double and triple bonds and the regio selectivity of the addition process are of special interest. Characteristic differences can be found in the behaviour of the strained (**1a–d**) and the unstrained dipolarophiles (**1e–g**). An explanation is given with the frontier orbital theory.

Die Cycloaddition von 1,3-Dipolen an Enine als Dipolarophile wirft zwei Fragen zur Selektivität dieser Reaktion auf:

1. welche Mehrfachbindung reagiert bevorzugt (Chemoselektivität) und
2. welche Additionsorientierung ist dabei begünstigt (Regioselektivität)?



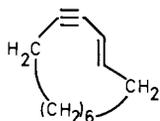
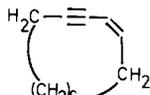
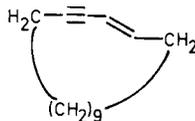
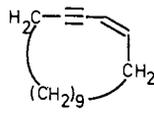
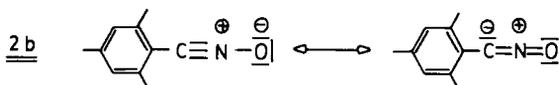
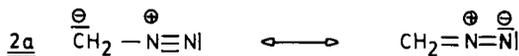
\*) Anschrift: Institut für Organische Chemie der Universität Mainz, J. J. Becher-Weg 18–20, D-6500 Mainz.

Einige offenkettige Enine wurden dazu untersucht<sup>1-15</sup>. Bei  $R' \neq H$  finden die Cycloadditionen mit meist mäßiger Geschwindigkeit an der olefinischen Doppelbindung statt. Konkurrenzprozesse an Vinyl- und Ethinylverbindungen mit gleichen Substituenten haben gezeigt, daß beide  $\pi$ -Systeme grundsätzlich eine ähnliche Reaktivität haben<sup>16</sup>.

Wenn die 1,3-dipolaren Cycloadditionen durch die LUMO(Dipol)-HOMO(Dipolophil)-Wechselwirkung bestimmt werden, dann erfolgt der Angriff bevorzugt am Vinylsystem, weil dessen HOMO energetisch höher liegt als das HOMO des entsprechenden Alkins. Nach den Arbeiten von *Huisgen* nimmt man einen konzertierten Mechanismus vom Typ  $[\pi^4_s + \pi^2_s]$  an<sup>17</sup>.

Damit im Einklang ist ein Reaktionsprofil mit einem einzigen Übergangszustand<sup>18-20</sup>. Die Grenzorbitaltheorie leistet nicht nur zum grundsätzlichen Ablauf der 1,3-dipolaren Cycloaddition einen wertvollen Beitrag, sondern auch zur Vorhersage der bevorzugten Additionsrichtung<sup>21-26</sup>.

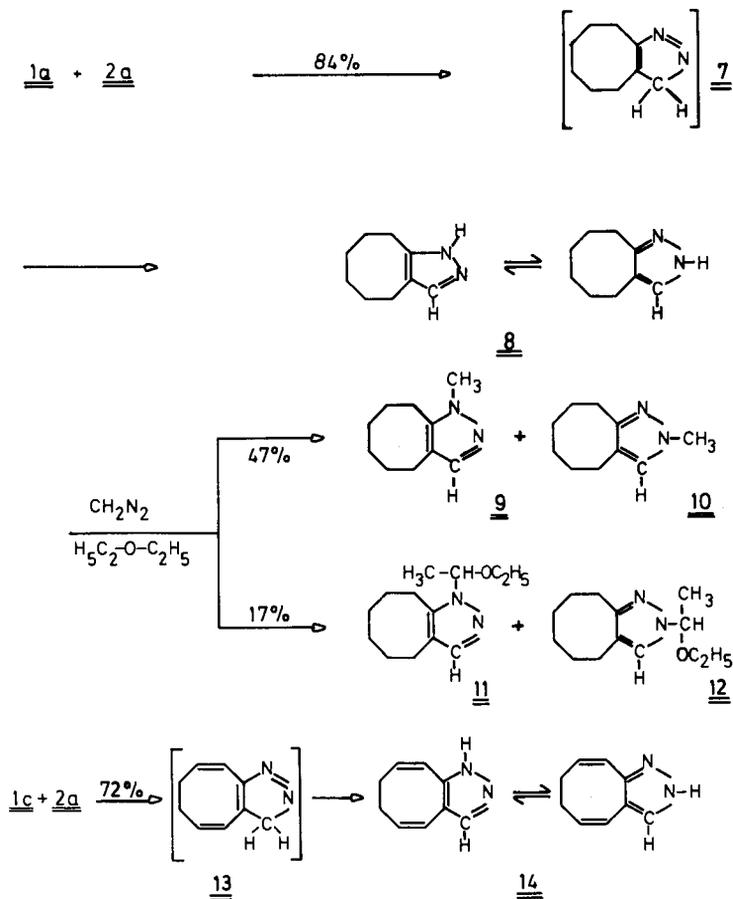
Bei cyclischen Alkinen und Alkeninen wird die Reaktivität der Dreifachbindung durch die Ringspannung ganz erheblich gesteigert. Wir haben die Systeme **1a-g** ausgewählt, von denen **1a-d** geometrische Ringspannung besitzen. Als 1,3-Dipole haben wir zwei oktettstabilisierte Dipole vom Propargyl-Allenyl-Typ eingesetzt, nämlich Diazomethan (**2a**) und 2,4,6-Trimethylbenzonitriloxid (**2b**).

1a1b1c1d1e1f1g

### Cycloadditionen mit Diazomethan

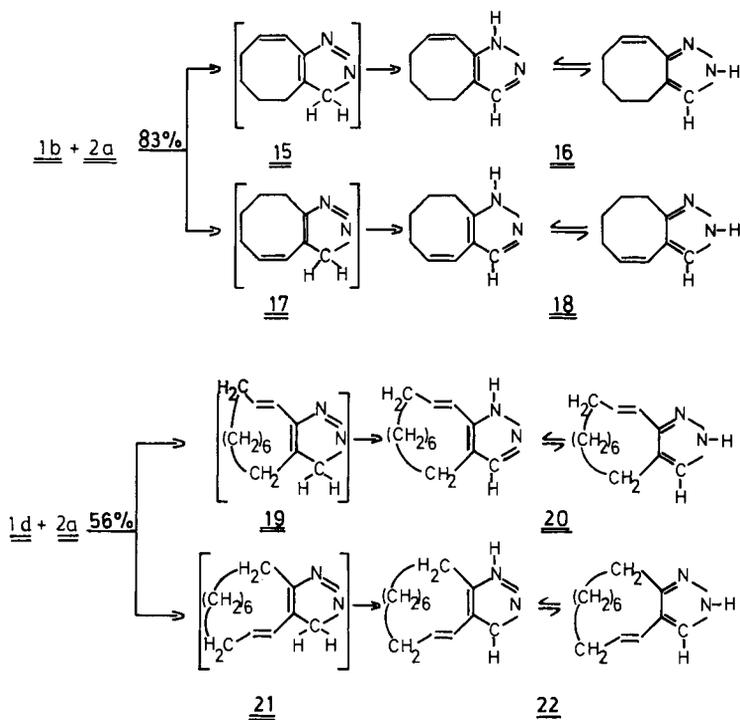
*Wittig* hat Cyclooctin (**1a**) mit Diphenyldiazomethan zum entsprechenden 3*H*-Pyrazol umgesetzt und die Reaktion mit Diazomethan (**2a**) erwähnt<sup>27</sup>. **1a** und **2a** bilden bei

Raumtemperatur 84% eines Primäraddukts **7**, das sich spontan zu den tautomeren Pyrazolen **8** umwandelt, die untereinander in einem schnellen Gleichgewicht stehen. Längere Einwirkung einer etherischen Diazomethanlösung führt zur Alkylierung an N-1 und N-2. Überraschenderweise wird nicht nur mit Diazomethan methyliert, sondern es kann auch der Etherrest eingebaut werden. **9/10** entstehen im Verhältnis 50:50 und **11/12** im Verhältnis 70:30. Während die Methylierung des schwach aciden Pyrazols **8** nach einem polaren Mechanismus verständlich ist, erscheint für die Bildung von **11** und **12** ein Radikalprozeß plausibler.



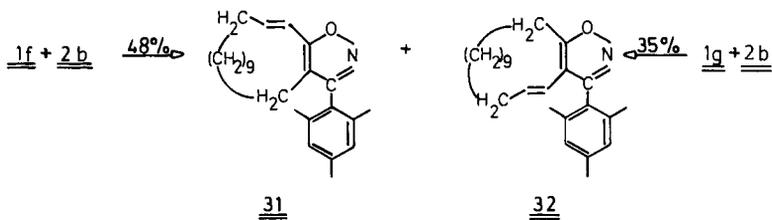
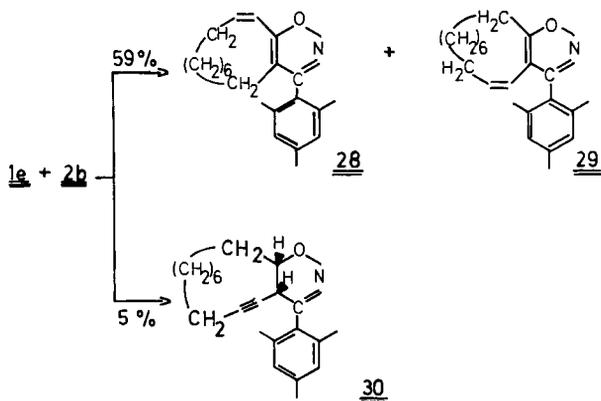
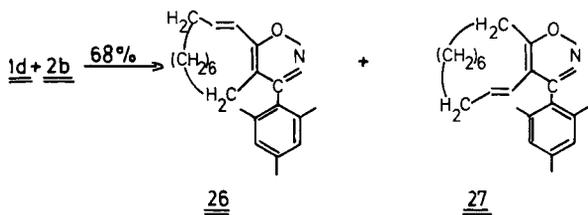
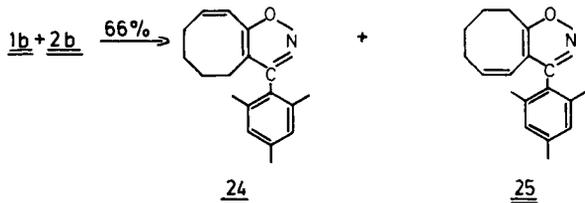
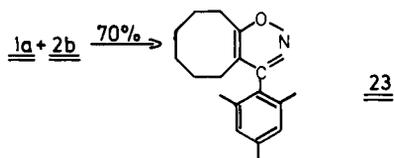
Wie bei **1a**, so gibt es auch bei **1c** infolge der Symmetrie nur *eine* Orientierung bei der Cycloaddition von Diazomethan an die Dreifachbindung. Bei Vermeidung eines Diazomethan-Überschusses isoliert man ausschließlich das tautomere Pyrazol **14**; d. h. die olefinischen Doppelbindungen von **1c** werden nicht angegriffen. Ein komplizierteres Verhalten ist bei den unsymmetrischen Cycloalkeninen zu erwarten. **1b** zeigt zwar ebenfalls nur die Cycloadditionen an der Dreifachbindung, beide Additionsrichtungen

sind jedoch gleichberechtigt, d. h. **16** und **18** entstehen als 1:1-Gemisch (gemessene Verteilung 53:47). Analog verhält sich das gespannte *trans*-Enin **1d**, das zu einem äquimolaren Isomerengemisch von **20** und **22** führt (gemessenes Verhältnis 52:48). Die ungespannten Enine **1e–g** reagieren nicht mit Diazomethan, selbst dann nicht, wenn man sie bei 30°C mehrere Tage im Autoklaven einem Diazomethan-Überschuß aussetzt. Die bei **1d** gegenüber **1a–c** etwas reduzierte Ausbeute geht darauf zurück, daß ein Teil von **1d** sich zu **1e** isomerisiert und damit der Reaktion entzogen wird.



### Cycloadditionen mit 2,4,6-Trimethylbenzonnitriloxid (**2b**)

Benzonnitriloxid **2b** setzt sich mit gespannten Cycloalkinen bereits bei Raumtemperatur um. So entstehen aus **1a** das Isoxazol **23** und aus **1b** und **d** die Isomerenpaare **24/25** und **26/27**. Oberhalb von 60°C beginnt jedoch auch die Umsetzung von **2b** mit den nicht-aktivierten Eninen **1e**, **f** und **g**. In siedendem Toluol erhält man aus **1e** die entsprechenden *cis*-Isomeren **28** und **29**. Unter den gleichen Bedingungen bilden sich sowohl aus **1f** wie aus **1g** die *trans*-Isomeren **31** und **32**. Die *cis-trans*-Isomerisierung der olefinischen Doppelbindung muß dabei in den Addukten selbst stattfinden. Ein Kontrollversuch zeigt nämlich, daß sich das Enin **1g** in siedendem Toluol nicht zu **1f** isomerisiert. Im Gegensatz zum anellierten 12-Ring ist beim 15-Ring die *trans*-Konfiguration thermodynamisch begünstigt. Die Reaktivität der olefinischen Doppelbindungen bei der 1,3-dipolaren Cycloaddition ist gering. Bei den gespannten Systemen



reagiert ausschließlich die Dreifachbindung. Aus **1e** lassen sich 5% des Adduktes **30** isolieren. (In der 15-Ring-Reihe entstehen allenfalls Spuren solcher Cycloaddukte.)

Die Additionsorientierungen liegen bei den gespannten Systemen **1b** und **d** wieder um 50:50 (gemessen: **24:25** wie 45:55 und **26:27** wie 56:44). Bei den ungespannten Eninen **1e–g** tritt eine Selektivität auf, wobei sich der Nitriloxid-Sauerstoff bevorzugt an C-3 anlagert (gemessen: **28:29** wie 63:37 und **31:32** wie 67:33).

## Diskussion

Die 1,3-dipolaren Cycloadditionen von Diazomethan (**2a**) und 2,4,6-Trimethylbenzotrinitriloxid (**2b**) unterscheiden sich in zweierlei Hinsicht. Erstens addiert sich **2b** im Gegensatz zu **2a** auch an Alkenine ohne geometrische Ringspannung. Neben der Dreifachbindung kann dabei in ganz geringem Umfang auch die Doppelbindung reagieren. Zweitens zeigt die Isoxazolbildung aus den ungespannten Eninen **1e–g** eine 2:1-Regio-selektivität, während sie bei den gespannten Eninen **1b** und **d** genauso wie die Pyrazolbildung im statistischen Verhältnis 1:1 verläuft.

Die meisten in der Literatur beschriebenen 1,3-dipolaren Cycloadditionen des Diazomethans sind HOMO(Dipol)-LUMO(Dipolarophil)-kontrolliert. Voraussetzung dafür ist ein tief liegendes LUMO des Dipolarophils, wie es durch elektronenziehende Substituenten garantiert wird. Fehlen solche Substituenten, so wird die Reaktion langsam oder kommt ganz zum Erliegen. Allerdings ist eine „Umpolung“ grundsätzlich möglich, so daß bei elektronenreichen Dipolarophilen die LUMO(Diazomethan)-HOMO(Dipolarophil)-Wechselwirkung entscheidend wird. Bei den Cycloalkinen **1a–d** bewirkt die geometrische Ringspannung eine energetische Anhebung des in-plane- $\pi$ -Orbitals der Dreifachbindung. Die HOMO(Dipolarophil)-LUMO(Diazomethan)-Wechselwirkung gewinnt dadurch eine zur HOMO(Diazomethan)-LUMO(Dipolarophil)-Wechselwirkung vergleichbare Relevanz. Die Aktivierungsschwelle für die Cycloadditionen von Diazomethan an gespannte Cycloalkine ist dementsprechend stark herabgesetzt im Vergleich zur Reaktion mit ungespannten Cycloalkinen. Abb. 1 veranschaulicht diesen Sachverhalt.

Mit **2b** wurde als zweiter Dipol absichtlich ein System gewählt, das infolge seines tief liegenden LUMO von vornherein zur Wechselwirkung LUMO(Dipol)-HOMO(Dipolarophil) tendiert. Aus Abb. 1 wird ersichtlich, daß als Reaktionspartner gespannte und ungespannte Cycloalkine in Frage kommen. Der kleinere energetische Abstand im gespannten Fall erklärt die höhere Reaktionsgeschwindigkeit.

Die bei den Cycloadditionen von **2a** und **2b** neu geknüpften Bindungen sind C–C-, C–N- oder C–O-Bindungen. Neben den Orbitalkoeffizienten  $c$  spielen die jeweiligen Resonanzintegrale  $\beta$  eine Rolle. Bei den Orbitalen der Dipole wurden in Abb. 1 also die  $(c\beta)^2$ -Werte<sup>21,22</sup> berücksichtigt. Als HOMO (Cycloalkin) wird das in der Reaktions-ebene liegende  $\pi$ -Orbital der Dreifachbindung genommen. Es muß keinesfalls das höchste im Grundzustand tatsächlich besetzte Orbital sein. Bei den konjugierten Eninen liegt das HOMO der Reaktionsebene senkrecht zu den Orbitalen des „Dien“-Teils; d. h. der Einfluß der benachbarten Doppelbindung auf das HOMO ist gering. Wenn sich aber die Orbitalkoeffizienten an den beiden acetylenischen Kohlenstoffatomen nur ganz wenig unterscheiden, dann wird auch nur eine geringe Regioselektivität zu erwar-

ten sein. Das experimentelle Ergebnis zeigt, daß bei den gespannten und sehr reaktiven Eninen **1b, d** keine Additionsorientierung bevorzugt ist; bei den weniger reaktiven, ungespannten Systemen **1e, f, g** tritt eine 2:1-Regioselektivität bei der Cycloaddition an **2b** auf.

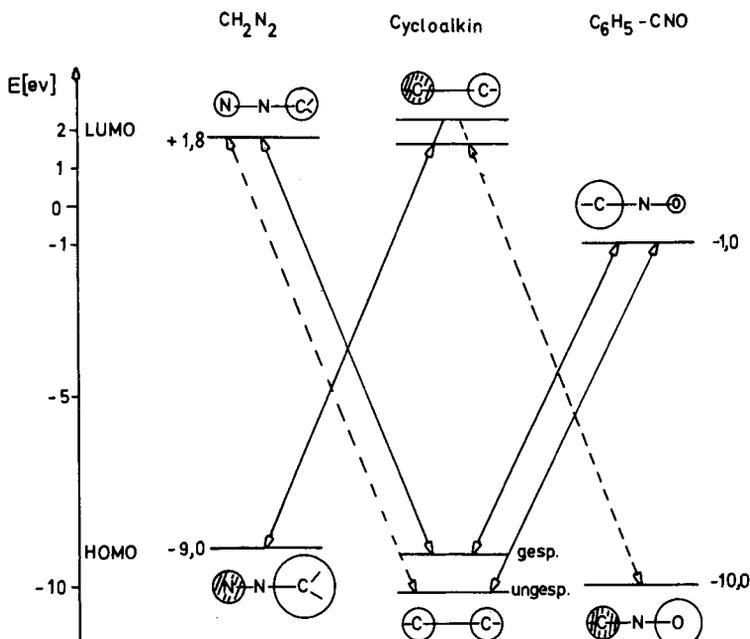


Abb. 1. Schematisches Diagramm der Grenzorbitalwechselwirkungen für die 1,3-dipolare Cycloadditionen von Diazomethan und Benzonitriloxid an gespannte und ungespannte Cycloalkine. Energetisch günstige Wechselwirkungen sind mit durchgezogenen Pfeilen, ungünstige mit gestrichelten Pfeilen wiedergegeben

Für die Unterstützung der Arbeit danken wir der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie*.

## Experimenteller Teil

IR-Spektren: In KBr,  $\text{CCl}_4$  oder als Film, Perkin-Elmer-Spektrometer 21. –  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: In  $\text{CDCl}_3$  (TMS als interner Standard), Geräte WP 80, WH 90 und WM 400 der Firma Bruker. – Massenspektren: 70 eV Ionisierungsenergie, Gerät MAT 711 A der Fa. Varian. – GC/MS-Aufnahmen: LKB 9000 Analyzer Unit Gaschromatograph Mass Spectrometer, 39 m Emulphor-Kapillarsäule. – Schmelz- und Siedepunkte: Unkorrigiert.

*Herstellung der Ausgangsverbindungen nach Literaturvorschriften:* Cyclooctin (**1a**)<sup>28</sup>, 1-Cycloocten-3-in (**1b**)<sup>29</sup>, 1,5-Cyclooctadien-3-in (**1c**)<sup>30</sup>, (*E*)-1-Cyclododecen-3-in (**1d**)<sup>31</sup>, (*Z*)-1-Cyclododecen-3-in (**1e**)<sup>31</sup>, (*E*)-1-Cyclopentadecen-3-in (**1f**)<sup>31</sup>, (*Z*)-1-Cyclopentadecen-3-in (**1g**)<sup>31</sup>, Diazomethan (**2a**)<sup>32</sup> (Gehaltsbestimmung durch Titration), 2,4,6-Trimethylbenzonitriloxid (**2b**)<sup>33</sup>.

*Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung der Cycloalkine 1a–d mit Diazomethan:* Zur Lösung von 1.0 mmol Cycloalkin in 10 ml wasserfreiem Ether tropft man unter Rühren 1.0–1.1 mmol einer etherischen Diazomethanlösung. Deren gelbe Farbe verschwindet zunächst spontan. Gegen Ende der Reaktion bleibt der Ansatz gelb. Man rührt noch einige Stunden bei Raumtemp. weiter und verbläst dann das noch vorhandene Diazomethan im Luftstrom. Nach Abziehen des Ethers bleibt ein blaßgelbes Öl zurück, das an einer wassergekühlten Kieselgelsäule (80 × 2 cm) mit Toluol chromatographiert wird, dem man steigende Mengen Ether beimischt, bis zum Schluß reiner Ether vorliegt. Man erhält 1–2 geringe Vorfraktionen, die Oligomere von **1b**, **c** und *N*-Methylpyrazole enthalten. Als Hauptfraktion isoliert man die tautomeren Pyrazole **8**, **14**, **16**, **18**, **20** und **22** und **27/28**, die im Tiefkühlschrank erstarren und gegebenenfalls aus Dichlormethan unter Zusatz einiger Tropfen Methanol umkristallisiert werden.

**4,5,6,7,8,9-Hexahydro-1H- und -2H-cyclooctapyrazol (8):** Schmp. 52°C, Ausb. 84%. – IR (KBr): 3150, 2930, 2850, 1455, 1440, 805 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.92 (s, 1H, 1/2-H), 7.20 (s, 1H, 3-H), 2.77 (t, 2H, 9-H), 2.58 (t, 2H, 4-H), 1.63–1.45 (m, 8H, 5,6,7,8-H). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 145.6 (C-9a), 133.0 (C-3), 117.5 (C-3a), 30.5/29.1 (C-4,9), 25.7/25.3/24.4/22.2 (C-5,6,7,8). – MS: *m/e* = 150 (100%, M<sup>+</sup>), 135 (40, M – CH<sub>3</sub><sup>1+</sup>), 121 (80, M – C<sub>2</sub>H<sub>5</sub><sup>1+</sup>), 94 (60, M – C<sub>4</sub>H<sub>8</sub><sup>1+</sup>).

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> (150.2) Ber. C 71.96 H 9.39 N 18.65 Gef. C 72.32 H 9.57 N 18.74

**6,7-Dihydro-1H- und -2H-cyclooctapyrazol (14):** Ölige Flüssigkeit<sup>34</sup>, Ausb. 72%. – IR (Film): 3180, 2930, 1710, 1655 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.39 (d, <sup>3</sup>J = 12.0 Hz, 1H, 9-H), 6.36 (d, <sup>3</sup>J = 11.4 Hz, 1H, 4-H), 6.2–5.8 (m, 2H, 5,8-H), 2.55–2.40 (m, 4H, 6,7-H). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 140.8 (C-9a), 136.2 (C-3), 135.9 (C-8), 132.2 (C-5), 119.6 (C-9), 116.8 (C-4), 115.5 (C-3a), 29.1/26.9 (C-6,7). – MS *m/e* = 146 (100%, M<sup>+</sup>), 145 (49, M – H<sup>1+</sup>), 131 (47, M – CH<sub>3</sub><sup>1+</sup>), 119 (38, M – C<sub>2</sub>H<sub>3</sub><sup>1+</sup>), 118 (67, M – C<sub>2</sub>H<sub>4</sub><sup>1+</sup>).

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub> (146.2) Ber. C 73.94 H 6.90 N 19.16 Gef. C 73.70 H 6.99 N 19.39

**4,5,6,7-Tetrahydro-1H- und -2H-cyclooctapyrazol (16) und 6,7,8,9-Tetrahydro-1H- und -2H-cyclooctapyrazol (18):** Ölige Flüssigkeit<sup>34</sup>, Ausb. 83% (Verhältnis **16/18** laut <sup>1</sup>H-NMR 53:47). – IR (CCl<sub>4</sub>): 3185, 3116, 2920, 2850, 1452, 951 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): **16:** δ = 9.18 (b, 1H, NH), 7.28 (s, 1H, 3-H), 6.37 (d, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, 1H, 9-H), 5.83 (d von t, 1H, 8-H), 2.63 (m, 2H, 4-H), 2.28 (m, 2H, 7-H), 1.76 (m, 2H, 5-H), 1.64 (m, 2H, 6-H); **18:** δ = 9.18 (b, 1H, NH), 7.31 (s, 1H, 3-H), 6.33 (d, <sup>3</sup>J = 4.1 Hz, 1H, 4-H), 5.62 (d von t, 1H, 5-H), 2.83 (m, 2H, 9-H), 2.22 (m, 2H, 6-H), 1.84 (m, 2H, 8-H), 1.64 (m, 2H, 7-H). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): **16:** δ = 140.7 (C-9a), 136.1 (C-3), 133.4 (C-8), 119.0 (C-9), 118.7 (C-3a), 27.1/26.0/25.1/22.6 (C-4,5,6,7); **18:** δ = 143.2 (C-9a), 136.6 (C-3), 128.9 (C-5), 121.3 (C-4), 115.9 (C-3a), 27.4/26.2/24.9/23.1 (C-6,7,8,9). – MS (70 eV): *m/e* = 148 (60%, M<sup>+</sup>), 133 (52, M – CH<sub>3</sub><sup>1+</sup>), 119 (70, M – C<sub>2</sub>H<sub>5</sub><sup>1+</sup>), 74 (67), 59 (100).

C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub> (148.2) Ber. C 72.94 H 8.16 N 18.90 Gef. C 72.96 H 8.42 N 18.62

**(E)-4,5,6,7,8,9,10,11-Octahydro-1H- und -2H-cyclododecapyrazol (20) sowie (E)-6,7,8,9,10,11,12,13-Octahydro-1H- und -2H-cyclododecapyrazol (22):** Schmp. 179–180°C, Ausb. 56% (Verhältnis **20/22** laut <sup>1</sup>H-NMR 52:48). – IR (CCl<sub>4</sub>): 3180, 2930, 2860, 1460, 965 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): **20:** δ = 9.8 (b, 1H, NH), 7.29 (s, 1H, 3-H), 6.38 (d, <sup>3</sup>J = 16.4 Hz, 1H, 13-H), 6.0 (m, 1H, 12-H), 2.57 (m, 2H, 4-H), 2.19 (m, 2H, 11-H), 1.38 (m, 12H, 5- bis 10-H); **22:** δ = 9.8 (b, 1H, NH), 7.40 (s, 1H, 3-H), 6.27 (d, <sup>3</sup>J = 16.4 Hz, 1H, 4-H), 6.0 (m, 1H, 5-H), 2.78 (m, 2H, 13-H), 2.19 (m, 2H, 6-H), 1.38 (m, 12H, 7- bis 12-H). – MS: *m/e* = 204 (100%, M<sup>+</sup>), 161 (38, M – C<sub>3</sub>H<sub>7</sub><sup>1+</sup>), 147 (49, M – C<sub>4</sub>H<sub>9</sub><sup>1+</sup>), 119 (55, M – C<sub>6</sub>H<sub>13</sub><sup>1+</sup>).

C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub> (204.3) Ber. C 76.42 H 9.87 N 13.71 Gef. C 76.15 H 9.87 N 13.43

**Umsetzung von 8 mit Diazomethan in Ether:** Zu einer Lösung von 0.82 g (5.4 mmol) **8** in 10 ml Ether gibt man über mehrere Tage hinweg portionsweise eine etherische Lösung von 1.62 g (36 mmol) Diazomethan. Nach Verblasen des überschüssigen Diazomethans wird der Ether abgezogen und das zurückbleibende Öl an einer Kieselgelsäule (80 × 2.5 cm) chromatographiert (Toluol/Ether mit von 0 auf 100% ansteigendem Ether-Gehalt). Nach einer geringen Vorfraktion erhält man 130 mg (11%) **11/12**, 260 mg (28%) **9/10** und 310 mg (38%) **8**. Auf den Umsatz bezogen läuft der Einbau des Etherrestes zu 17% und die Methylierung zu 47% ab. GC-MS-Messungen zeigen, daß bei **11/12** ein Isomerenpaar mit  $m/e = 222$  und bei **9/10** ein Isomerenpaar mit  $m/e = 164$  vorliegt. Eine Trennung der Isomeren gelang nicht.

**4,5,6,7,8,9-Hexahydro-1-methyl-1H-cyclooctapyrazol (9) und 4,5,6,7,8,9-Hexahydro-2-methyl-2H-cyclooctapyrazol (10):** Ölige Flüssigkeit<sup>34</sup>, Ausb. 47% (Verhältnis **9/10** laut <sup>1</sup>H-NMR 50:50). – IR (Film): 2920, 2850, 1445, 1155, 728 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.07/6.98 (2s, 2H, 3-H), 3.71/3.69 (2s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.59 (m, 8H, 4, 9-H), 1.45 (m, 16H, 5, 6, 7, 8-H). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 151.5 (**10**, C-9a), 139.5 (**9**, C-9a), 137.2 (**9**, C-3), 128.3 (**10**, C-3), 118.8/118.3 (C-3a), 38.1/35.8 (CH<sub>3</sub>), 30.9/30.6/29.7/26.8 (C-4,9), 25.9/25.6/25.3/25.3/24.7/23.1/22.8/22.0 (C-5,6,7,8). – MS (70 eV):  $m/e = 164$  (100%, M<sup>+</sup>·), 149 (25, M – CH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 135 (72, M – C<sub>2</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 121 (58, M – C<sub>3</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 109 (54), 95 (36).

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> (164.3) Ber. C 73.13 H 9.82 N 17.05 Gef. C 73.13 H 9.82 N 17.05

**1-(1-Ethoxyethyl)-4,5,6,7,8,9-hexahydro-1H-cyclooctapyrazol (11) und 2-(1-Ethoxyethyl)-4,5,6,7,8,9-hexahydro-2H-cyclooctapyrazol (12):** Ölige Flüssigkeit<sup>34</sup>, Ausb. 28% (Verhältnis laut <sup>1</sup>H-NMR 70:30). – IR (Film): 2980, 2930, 2850, 1455, 1445, 1378, 1332, 1155, 1115 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.22/7.17 (2s, 2H, 3-H), 5.50/5.35 (2q, 2H, CH), 3.55–3.10 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>), 2.90–2.50 (m, 8H, 4, 9-H), 1.8–1.3 (m, 16H, 5, 6, 7, 8-H), 1.63/1.57 (2d, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.11/1.07 (2t, 6H, CH<sub>3</sub>). – MS:  $m/e = 222$  (20%, M<sup>+</sup>·), 178 (42, M – C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sup>+</sup>), 163 (100, M – C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O<sup>+</sup>), 150 (58, M – C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sup>+</sup>), 121 (56), 107 (34).

C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O (222.3) Ber. C 70.23 H 9.98 N 12.60 O 7.19

Gef. C 69.87 H 9.68 N 12.37 O 7.96

**Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung der Cycloalkine 1a, b, d, e, f, g mit 2,4,6-Trimethylbenzonitriloxid (2b):** 1.0 mmol **1a, b, d** und 1.0 mmol **2b** werden in 20 ml Ether oder Toluol bei Raumtemp. gerührt, bis nach DC-Probe die Ausgangsmaterialien fast vollständig verbraucht sind. Bei **1e, f, g** arbeitet man in siedendem Toluol. Am Ende der Reaktion zieht man das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer ab und chromatographiert den Rückstand an einer Kieselgelsäule (100 × 2.5 cm) mit Petrolether (30–50°C), dem man steigende Mengen Toluol zu mischt, bis schließlich reines Toluol vorliegt. Nach einer unbedeutenden Vorfraktion isoliert man die Isoxazole **23, 24/25, 26/27, 28/29** und **31/32**. Ausgehend von **1e** erhält man als langsamer laufende Fraktion noch 5% der Isoxazoline **30**.

**4,5,6,7,8,9-Hexahydro-3-(2,4,6-trimethylphenyl)cycloocta[d]isoxazol (23):** Ölige Flüssigkeit<sup>34</sup>, Ausb. 70%. – IR (CCl<sub>4</sub>): 2925, 2855, 1614, 1450, 1420, 904, 847 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.90 (s, 2H, arom.), 2.95 (m, 2H, 9-H), 2.30 (s, 3H, *p*-CH<sub>3</sub>), 2.28 (m, 2H, 4-H), 2.05 (s, 6H, *o*-CH<sub>3</sub>), 2.0–1.4 (m, 8H, 5, 6, 7, 8-H). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.2 (C-3), 162.7 (C-9a), 138.3 (C-4'), 137.2 (C-2'), 128.0 (C-3'), 125.8 (C-1'), 113.2 (C-3a), 27.7/26.0/25.8/25.2/24.8/20.3 (C-4 bis -9), 21.0 (*p*-CH<sub>3</sub>), 19.7 (*o*-CH<sub>3</sub>). – MS:  $m/e = 269$  (100%, M<sup>+</sup>·), 226 (70, M – C<sub>3</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 212 (40, M – C<sub>4</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>), 198 (42, M – C<sub>5</sub>H<sub>11</sub><sup>+</sup>), 172 (66), 159 (41), 91 (59, C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>).

C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO (269.4) Ber. C 80.26 H 8.60 N 5.20 O 5.94

Gef. C 80.43 H 8.78 N 5.11 O 5.68

**4,5,6,7-Tetrahydro-3-(2,4,6-trimethylphenyl)cycloocta[d]isoxazol (24) und 6,7,8,9-Tetrahydro-3-(2,4,6-trimethylphenyl)cycloocta[d]isoxazol (25):** Ölige Flüssigkeit<sup>34</sup>, Ausb. 66% (Ver-

hältnis **24/25** laut  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum 45:55). – IR ( $\text{CCl}_4$ ): 3023, 2930, 2855, 1612, 1452, 905, 848  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): **24**:  $\delta = 6.92$  (s, 2H, arom.), 6.49 (d,  $^3J = 10.8$  Hz, 1H, 9-H), 6.06 (dt, 1H, 8-H), 2.39 (m, 2H, 7-H), 2.30 (s, 3H, *p*- $\text{CH}_3$ ), 2.18 (m, 2H, 4-H), 2.08 (s, 6H, *o*- $\text{CH}_3$ ), 1.80/1.68 (2 m, 4H, 5,6-H); **25**:  $\delta = 6.87$  (s, 2H, arom.), 5.69 (m, 2H, 4,5-H), 2.98 (m, 2H, 9-H), 2.28 (s, 3H, *p*- $\text{CH}_3$ ), 2.27 (m, 2H, 6-H), 2.06 (s, 6H, *o*- $\text{CH}_3$ ), 1.98/1.68 (2m, 4H, 7,8-H). – MS:  $m/e = 267$  (100%,  $\text{M}^+$ ), 238 (34,  $\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5^{1+}$ ), 224 (28,  $\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7^{1+}$ ), 210 (25,  $\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9^{1+}$ ), 172 (22), 158 (23), 91 (26,  $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ).

(*E*)-4,5,6,7,8,9,10,11-Octahydro-3-(2,4,6-trimethylphenyl)cyclododeca[d]isoxazol (**26**) und (*E*)-6,7,8,9,10,11,12,13-Octahydro-3-(2,4,6-trimethylphenyl)cyclododeca[d]isoxazol (**27**): Ölige Flüssigkeit<sup>34</sup>, Ausb. 68% (Verhältnis **26/27** laut  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum 56:44). – IR ( $\text{CCl}_4$ ): 2930, 2860, 1460, 967, 904  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): **26**:  $\delta = 6.90$  (s, 2H, arom.), 6.41 (m, 2H, 12,13-H), 2.30 (s, 3H, *p*- $\text{CH}_3$ ), 2.26 (m, 4H, 4,11-H), 2.05 (s, 6H, *o*- $\text{CH}_3$ ), 1.8–1.1 (m, 12H, 5-bis 10-H); **27**:  $\delta = 6.90$  (s, 2H, arom.), 5.73 (m, 2H,  $^3J = 16.0$  Hz, 4,5-H), 2.97 (m, 2H, 13-H), 2.30 (s, 3H, *p*- $\text{CH}_3$ ), 2.26 (m, 2H, 6-H), 1.8–1.1 (m, 12H, 7-bis 12-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 169.2 (**26**, C-3), 165.3 (**27**, C-3), 163.2 (**26**, C-13a), 162.1 (**27**, C-13a), 138.5 (**26**, **27**, C-4'), 137.7 (**26**, **27**, C-2'), 137.3 (**26**, C-12), 133.4 (**27**, C-5), 128.1 (**26**, **27**, C-3'), 125.7 (**26**, **27**, C-1'), 118.0 (**27**, C-4), 117.3 (**26**, C-13), 114.3 (**27**, C-3a), 114.2 (**26**, C-3a), 31.9–21.1 ( $\text{CH}_2$ -Gruppen), 19.9 (**26**, **27**, *o*- $\text{CH}_3$ ), 19.1 (**26**, **27**, *p*- $\text{CH}_3$ ). – MS:  $m/e = 323$  (100%,  $\text{M}^+$ ), 280 (30,  $\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7^{1+}$ ), 266 (22,  $\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9^{1+}$ ), 252 (20,  $\text{M} - \text{C}_5\text{H}_{11}^{1+}$ ), 238 (20,  $\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{13}^{1+}$ ), 224 (24,  $\text{M} - \text{C}_7\text{H}_{15}^{1+}$ ), 198 (25), 172 (25), 159 (30), 119 (32), 91 (46,  $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ).

$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}$  (323.5) Ber. C 81.69 H 9.04 N 4.33 O 4.94 Gef. C 81.37 H 9.23 N 4.37 O 5.03

(*Z*)-4,5,6,7,8,9,10,11-Octahydro-3-(2,4,6-trimethylphenyl)cyclododeca[d]isoxazol (**28**) und (*Z*)-6,7,8,9,10,11,12,13-Octahydro-3-(2,4,6-trimethylphenyl)cyclododeca[d]isoxazol (**29**): Ölige Flüssigkeit<sup>34</sup>, Ausb. 59% (Verhältnis **28/29** laut  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum 63:37). – IR ( $\text{CCl}_4$ ): 2923, 2857, 1612, 1443, 1378, 848, 670  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): **28**:  $\delta = 6.92$  (s, 2H, arom.), 6.26 (d, 1H, 13-H), 6.01 (d von t, 1H, 12-H), 2.30 (s, 3H, *p*- $\text{CH}_3$ ), 2.35–2.05 (m, 4H, 4,11-H), 1.95–1.20 (m, 12H, 5-bis 10-H); **29**:  $\delta = 6.89$  (s, 2H, arom.), 5.68 (d, 1H, 4-H), 5.56 (d von t, 1H, 5-H), 2.69 (m, 2H, 13-H), 2.28 (s, 3H, *p*- $\text{CH}_3$ ), 2.35–2.05 (m, 2H, 6-H), 1.95–1.20 (m, 12H, 7-bis 12-H). – MS:  $m/e = 323$  (100%,  $\text{M}^+$ ), 280 (39,  $\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7^{1+}$ ), 266 (28,  $\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9^{1+}$ ), 252 (27,  $\text{M} - \text{C}_5\text{H}_{11}^{1+}$ ), 238 (29,  $\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{13}^{1+}$ ), 198 (39), 172 (61), 159 (40), 135 (33), 91 (44,  $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ).

$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}$  (323.5) Ber. C 81.69 H 9.04 N 4.33 O 4.94 Gef. C 81.47 H 9.23 N 4.57 O 4.73

3a,6,7,8,9,10,11,12,13,13a-Decahydro-4,5-didehydro-3-(2,4,6-trimethylphenyl)cyclododeca[d]isoxazol (**30**): Schmp. 149°C (aus Methanol), Ausb. 5%. – IR (KBr): 2922, 1456, 848  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.87$  (s, 2H, arom.), 4.55 (m, 1H, 13a-H), 4.18 (m, 1H, 3a-H), 2.29 (s, 6H, *o*- $\text{CH}_3$ ), 2.27 (s, 3H, *p*- $\text{CH}_3$ ), 2.2–1.1 (m, 16H, übrige  $\text{CH}_2$ ). – MS:  $m/e = 323$  (44%,  $\text{M}^+$ ), 306 (40,  $\text{M} - \text{OH}^{1+}$ ), 294 (17,  $\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5^{1+}$ ), 238 (18,  $\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{13}^{1+}$ ), 224 (22,  $\text{M} - \text{C}_7\text{H}_{15}^{1+}$ ), 198 (44), 196 (35), 172 (40), 161 (100,  $(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}_6\text{H}_2\text{CNO}^+$ ), 91 (62,  $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ).

$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}$  (323.5) Ber. C 81.69 H 9.04 N 4.33 O 4.94

Gef. C 81.43 H 8.71 N 4.26 O 5.60

(*E*)-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-Decahydro-3-(2,4,6-trimethylphenyl)-4H-cyclopentadeca[d]isoxazol (**31**) und (*E*)-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-Decahydro-3-(2,4,6-trimethylphenyl)-6H-cyclopentadeca[d]isoxazol (**32**): Ölige Flüssigkeit<sup>34</sup>, Ausb. aus **1f** 48%, aus **1g** 35%, Verhältnis **31/32** laut  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum 67:33. – IR ( $\text{CCl}_4$ ): 2925, 2855, 1457, 1117, 905  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): **31**:  $\delta = 6.75$  (s, 2H arom.), 6.50 (dt,  $^3J = 16.8$ ,  $^3J = 7.0$  Hz, 1H, 16-H), 6.35 (dt,  $^3J = 16.8$ ,  $^4J = 1.3$  Hz, 1H, 15-H), 2.30 (s, 3H, *p*- $\text{CH}_3$ ), 2.06 (s, 6H, *o*- $\text{CH}_3$ ), 2.35–1.15 (m, 22H, 4-bis 14-H); **32**:  $\delta = 6.75$  (s, 2H, arom.), 5.86 (dt,  $^3J = 16.1$ ,  $^4J = 1.3$  Hz, 1H, 4-H),

5.40 (dt,  $^3J = 16.1$ ,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H, 5-H), 2.88 (m, 2H, 16-H), 2.35–1.15 (m, 20H, 6– bis 15-H). – MS:  $m/e = 365$  (100%,  $M^+$ ), 348 (34,  $M - OH^{1+}$ ), 336 (22,  $M - C_2H_5^{1+}$ ), 322 (18,  $M - C_3H_7^{1+}$ ), 238 (36), 224 (60), 198 (99), 196 (53), 185 (42), 172 (43), 161 (66,  $(H_3C)_3C_6H_2CNO^+$ ), 91 (68,  $C_7H_7^+$ ).

$C_{25}H_{35}NO$  (365.6) Ber. C 82.14 H 9.65 N 3.83 O 4.38

Gef. C 81.87 H 9.71 N 3.70 O 4.72

- 1) H. von Pechmann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **28**, 1626 (1895).
- 2) A. T. Troshchenko und A. A. Petrov, Dokl. Akad. Nauk S.S.S.R. **119**, 292 (1958) [Chem. Abstr. **52**, 11015 (1958)].
- 3) J. Castaner, J. Castells und J. Pascual, An. R. Soc. Esp. Fis. Quim., Ser. B **55**, 739 (1959).
- 4) V. N. Christokletov, A. T. Troshchenko und A. A. Petrov, Dokl. Akad. S.S.S.R. **135**, 631 (1960) [Chem. Abstr. **55**, 11393 (1961)].
- 5) V. N. Christokletov, A. T. Troshchenko und A. A. Petrov, Zh. Obshch. Khim. **33**, 789 (1963) [Chem. Abstr. **59**, 10014 (1963)].
- 6) V. N. Christokletov und A. A. Petrov, Zh. Obshch. Khim. **32**, 2385 (1962) [Chem. Abstr. **58**, 9040 (1963)].
- 7) G. P. Bettinetti, G. Desimoni und P. Grünanger, Gazz. Chim. Ital. **94**, 92 (1964).
- 8) J. Castells, R. Mestres und J. Pascual, An. R. Soc. Esp. Fis. Quim., Ser. B **60**, 803 (1964).
- 9) H. Reimlinger und C. H. Moussebois, Chem. Ber. **98**, 1805 (1965).
- 10) L. K. Vagina, V. N. Christokletov und A. A. Petrov, Zh. Org. Khim. **2**, 417 (1966).
- 11) G. S. Nikol'skaya und A. T. Troshchenko, Zh. Org. Khim. **3**, 498 (1967).
- 12) L. Vo-Quang, C. R. Acad. Sci., Ser. C **266**, 642 (1968).
- 13) M. Noel, Y. Vo-Quang und L. Vo-Quang, C. R. Acad. Sci., Ser. C **270**, 80 (1970).
- 14) L. Vo-Quang und Y. Vo-Quang, Bull. Soc. Chim. Fr. **1974**, 2575.
- 15) L. Vo-Quang und Y. Vo-Quang, C. R. Acad. Sci., Ser. C **915**, 279 (1974).
- 16) R. Huisgen, Angew. Chem. **75**, 742 (1963), Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **2**, 633 (1963).
- 17) R. Huisgen, J. Org. Chem. **41**, 403 (1976).
- 18) P. Beltrame, M. G. Catania und M. Simonetta, Z. Phys. Chem. **1974**, 225.
- 19) D. Poppinger, J. Am. Chem. Soc. **97**, 7486 (1975).
- 20) G. Leroy und M. Sana, Tetrahedron **31**, 2091 (1975).
- 21) K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke, R. W. Strozier und J. K. George, J. Am. Chem. Soc. **95**, 7287 (1973).
- 22) K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts und L. J. Luskus, J. Am. Chem. Soc. **95**, 7301 (1973).
- 23) J. Bastide, N. El Ghandour und O. Henri-Rousseau, Tetrahedron Lett. **1972**, 4225.
- 24) J. Bastide, N. El Ghandour und O. Henri-Rousseau, Bull. Soc. Chim. Fr. **1973**, 2290, 2294.
- 25) J. Bastide und O. Henri-Rousseau, Bull. Soc. Chim. Fr. **1974**, 1037.
- 26) Vgl. auch R. Sustmann und H. Trill, Angew. Chem. **84**, 887 (1972); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **11**, 838 (1972).
- 27) G. Wittig und J. J. Hutchinson, Liebigs Ann. Chem. **741**, 79 (1970).
- 28) H. Bühl, H. Gugel, H. Kolshorn und H. Meier, Synthesis **1978**, 536.
- 29) H. Petersen und H. Meier, Chem. Ber. **113**, 2382 (1980).
- 30) H. Meier, T. Echter und H. Petersen, Angew. Chem. **90**, 997 (1978); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **17**, 942 (1978).
- 31) J. Zountsas und H. Meier, Liebigs Ann. Chem. **1982**, 1366.
- 32) B. Eistert, M. Regitz, G. Heck und H. Schwall in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. X/4, S. 538, Thieme, Stuttgart 1968.
- 33) C. Grundmann in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. X, 3, S. 846, Thieme, Stuttgart 1965.
- 34) Verbindung nicht ohne (teilweise) Zersetzung destillierbar.

[51/83]