

211. Synthetische Verwendung von Epoxynitronen. III¹⁾. Der anomere Effekt als bestimmender Faktor für die Konformation der 3-Cyano-perhydro-1,2-benzoxazine

von Martin Riediker und Walter Graf

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, CH-8092 Zürich

(20. VIII. 79)

The anomeric effect as a conformation determining factor for 3-cyano-perhydro-1,2-benzoxazines

Summary

An unusual population of conformer II is found by ¹H-NMR. spectroscopy in the conformation equilibrium I ⇌ II of **1b** (Fig. 3) in which the non-bonding nitrogen electronpair is *anti-periplanar* to the C–CN bond. This finding is interpreted in terms of a generalized anomeric effect operating in the *α*-cyano-hydroxylamin-ether structural unit.

1. Einleitung. – In einer vorangehenden Mitteilung dieser Reihe [2] beschrieben wir die Synthese der 4a,8a-*cis*-3-ξ-Cyano-4-ξ-mesyloxymethyl-perhydro-1,2-benzoxazine **1a–c** und **2a–c**²⁾ (Schema 2) und der 3-ξ-Cyano-4-ξ-mesyloxymethyl-6-spirocyclohexan-1,2-tetrahydroxazine **3a** und **3b** (Schema 4).

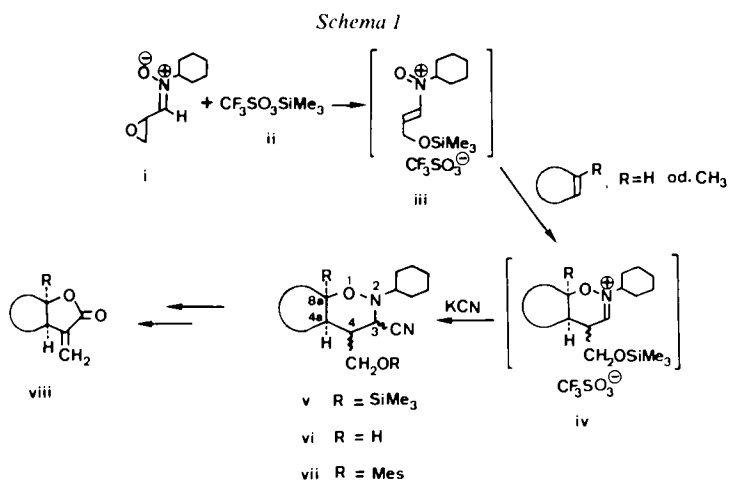
Aus Epoxypropanalnitron (i) und CF₃SO₃SiMe₃ (ii) stellten wir *in situ* das substituierte Nitrosoniumsalz iii her (Schema 1). Dieses electrophile Dien reagierte im Sinne einer *Diels-Alder*-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf mit nicht aktivierten, isolierten olefinischen Doppelbindungen und ergab die Iminiumsalze iv. Nach der Behandlung mit wässriger KCN-Lösung konnten die stabilen Cyanaddukte v isoliert werden, die *via* vi in die 3-ξ-Cyano-4-ξ-mesyloxymethyl-perhydro-1,2-benzoxazine vii umgewandelt wurden. Durch Überführung der einheitlichen, diastereomeren Addukte vii (identisch mit **1a–c** bzw. **2a–c** in Schema 2) in die bekannten *cis*-annelierten *α*-Methylen-*γ*-lactone viii konnte die *cis*-Konfiguration der H–C(4a) und H- bzw. CH₃–C(8a) bewiesen werden.

Der bemerkenswerte Befund, dass in der Sequenz iii → iv → v sowohl in der Cyclohexenreihe (R=H), als auch in der Methylcyclohexenreihe (R=CH₃) nur drei der vier möglichen diastereomeren Addukte gebildet wurden, veranlasste uns, den sterischen Bau der Cyanoderivate **1a–c** und **2a–c** (Schema 2) wie auch der *spiro*-Derivate **3a, b** (Schema 4) aufzuklären.

2. Der sterische Bau der Perhydro-1,2-benzoxazinderivate 1a–c und 2a–c. – Die Interpretation der in Schema 2 dargestellten Ergebnisse der Des- und Recyanidie-

¹⁾ Teil II, vgl. [1].

²⁾ In der früheren Mitteilung wurden die Produkte in der Reihenfolge ihrer Eluierungssequenz bei der chromatographischen Reinigung als a, b und c bezeichnet. Diese Zuordnung indiziert also keine sterischen Beziehungen zwischen den beiden homologen Reihen.

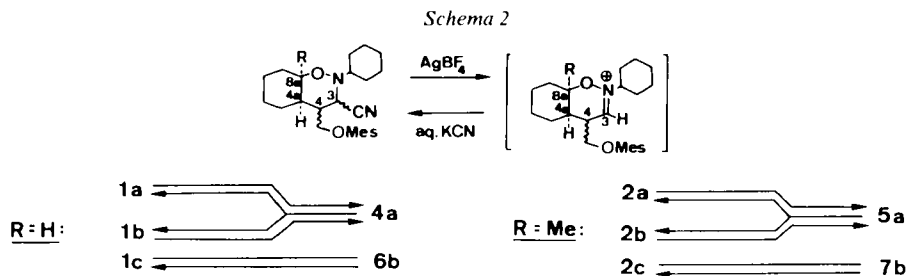


rungsversuche³⁾ erlaubte eine weitgehende Aufklärung des sterischen Baus an den Zentren C(3) und C(4).

Die Isomeren **1a/1b** bzw. **2a/2b** ergaben bei der Behandlung mit AgBF₄ in CDCl₃-Lösung ein und dasselbe Benzoxaziniumsalz **4a** bzw. **5a**⁴⁾ (Schema 2). Daraus folgt, dass sich die Isomeren **1a/1b** bzw. **2a/2b** nur durch die Konfiguration am cyantragenden Zentrum unterscheiden. Die Addukte **1c** bzw. **2c** ergaben bei der AgBF₄-Behandlung die isomeren Iminiumsalze **6b** bzw. **7b**⁴⁾. Damit ist bewiesen, dass sich die Isomeren **1c** bzw. **2c** durch die Konfiguration an C(4), d. h. am seitenkettenträgenden Zentrum, von den beiden epimeren Cyanid-Paaren **1a/1b** bzw. **2a/2b** unterscheiden.

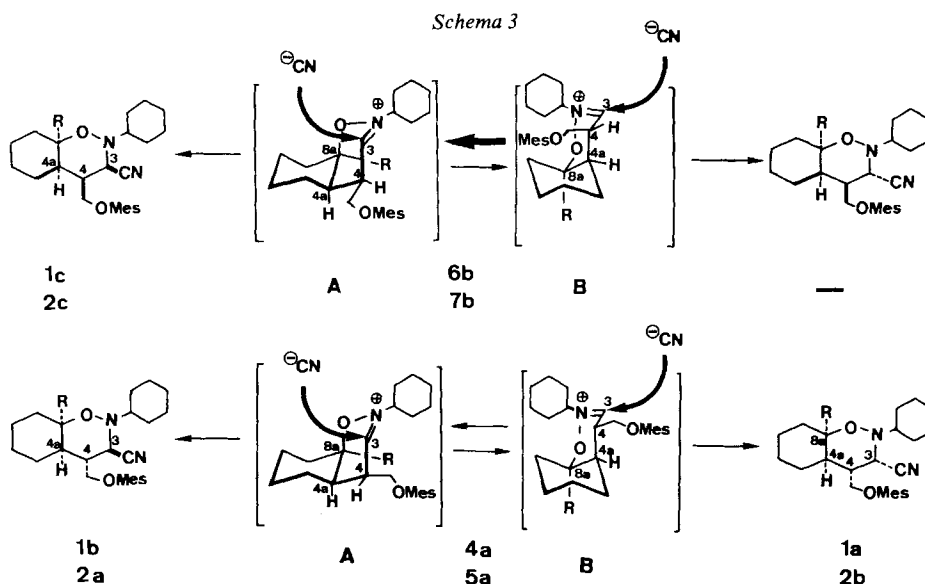
Die Recyanidierung der Iminiumsalze **4a** bzw. **5a** mit wässriger KCN-Lösung (Schema 2) ergab in beiden Reihen ein Gemisch der epimeren Cyanaddukte **1a** und **1b** bzw. **2a** und **2b**, wogegen aus den Iminiumionen **6b** bzw. **7b** jeweils ein einziges einheitliches Cyanaddukt **1c** bzw. **2c** entstand.

Modellbetrachtungen (Schema 3) zeigen, dass in der Cyclohexen- wie auch in der Methylcyclohexen-Reihe von den beiden an C(4) isomeren Iminium-tetrafluorboraten **4a** und **6b** bzw. **5a** und **7b** das C(4)/C(4a)-*cis*-Isomere



³⁾ Zur Methode vgl. [3].

⁴⁾ Die Iminiumsalze **4a**, **5a**, **6b** und **7b** konnten nur ¹H-NMR-spektroskopisch charakterisiert werden.



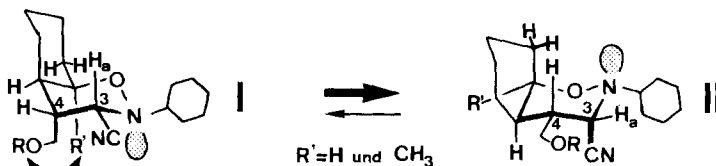
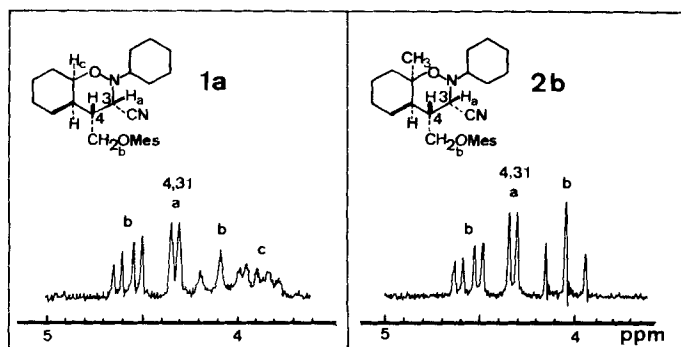
(**6b** bzw. **7b**) bevorzugt in der Konformation A vorliegt. Unter der Voraussetzung eines kinetisch bevorzugten axialen Angriffs des Cyanidions auf das Iminiumion⁵⁾ erhält man aus **6b** bzw. **7b** nur je ein Cyanderivat, nämlich **1c** bzw. **2c** mit C(3)/C(4)*cis*-C(4)/C(4a)*cis*-Anordnung der Substituenten am Heteroring. Eine gleichartige Modellanalyse des C(4)/C(4a)*trans*-Iminiumions **4a** bzw. **5a** (Schema 3) zeigt, dass im Gleichgewicht weder die Konformation A, noch die Konformation B bevorzugt vorliegt. Nach der kinetisch kontrollierten, axialen Cyanidierung dieser Ionen erhält man daher je zwei an C(3) epimere Cyanidierungsprodukte (**1a** und **1b** bzw. **2a** und **2b**) mit noch unbestimmter Konfiguration an C(3).

Die Interpretation der ¹H-NMR.-Spektren erlaubte eine phänomenologische Zuordnung der diastereomeren Cycloaddukte der Cyclohexen- und Methylcyclohexen-Reihe paarweise vorzunehmen (vgl. Fig. 1, 2 und 3).

Die Figuren 1 und 2 zeigen, dass die ¹H-NMR.-Spektren von **1a** und **2b** und diejenigen von **1c** und **2c** sowohl bezüglich des Aufspaltungsmusters wie auch der chemischen Verschiebung der Protonen H_a und H_b paarweise übereinstimmen. Dies weist darauf hin, dass innerhalb der Paare **1a/2b** bzw. **1c/2c** eine ähnliche Konformation und damit die gleiche Konfiguration an den Zentren C(3) und C(4) vorliegt. Das dritte und letzte Isomerenpaar **1b** und **2a** (Fig. 3) korreliert hingegen weder bezüglich des Aufspaltungsmusters noch bezüglich der chemischen Verschiebung der Protonen H_a und H_b.

Da die Konformation alkylsubstituierter 1,2-Tetrahydro-oxazinderivate gemäss den Untersuchungen von Riddell *et al.* [6] nicht signifikant von denjenigen der ana-

⁵⁾ Der bevorzugte, zum sich ausbildenden, nichtbindenden Stickstoffelektronenpaar *trans-antiplanar* erfolgende Eintritt der Cyanogruppe wurde von Eschenmoser *et al.* [4] postuliert und als kinetischer Anomereffekt bezeichnet. Dieser Effekt wurde später von Vasella [5] als ein entscheidender Faktor bei der dipolaren Cycloaddition von glycosidischen Nitronen an Olefine erkannt.



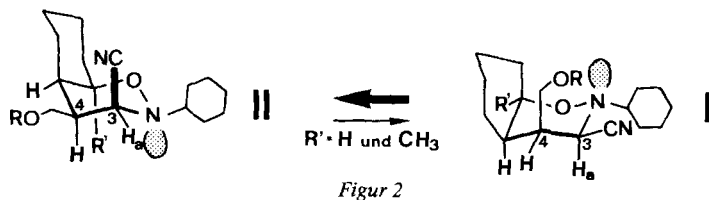
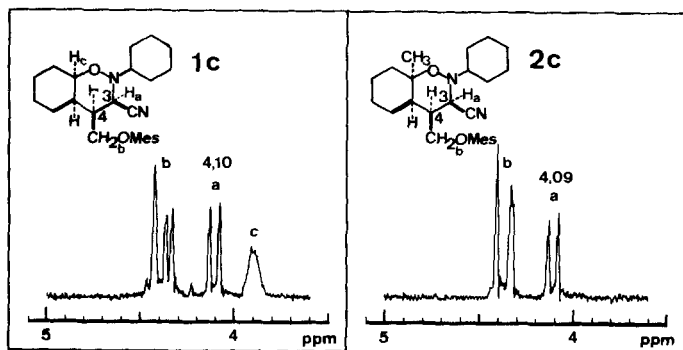
Figur 1

logen Cyclohexanderivate abweicht, wurde den Isomerenpaaren **1a/2b** (Fig. 1) und **1c/2c** (Fig. 2) aufgrund der Kopplungskonstante von ca. 4–5 Hz für das Proton H_a , zuerst provisorisch, die C(3)/C(4)*cis*-Konfiguration zugeteilt. Demzufolge musste zwangsläufig dem spektroskopisch nicht korrelierenden Paar **1b/2a** die C(3)/C(4)-*trans*-Anordnung zukommen. Da weder die Kopplungskonstante für H_a in **1b** (1,5 Hz), noch die Kopplungskonstante für dasselbe Proton in **2a** (6 Hz) für eine diaxiale Anordnung der Protonen an C(3) und C(4) spricht, wurde die getroffene Zuteilung vorerst in Frage gestellt.

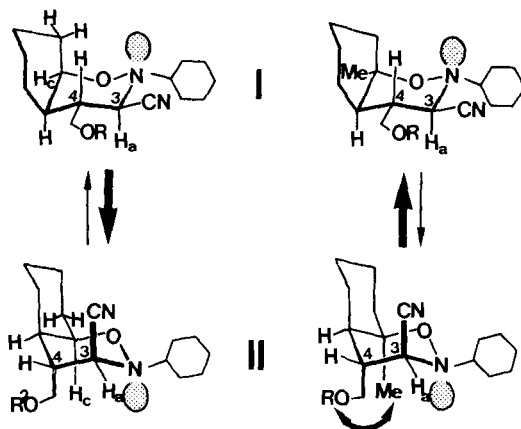
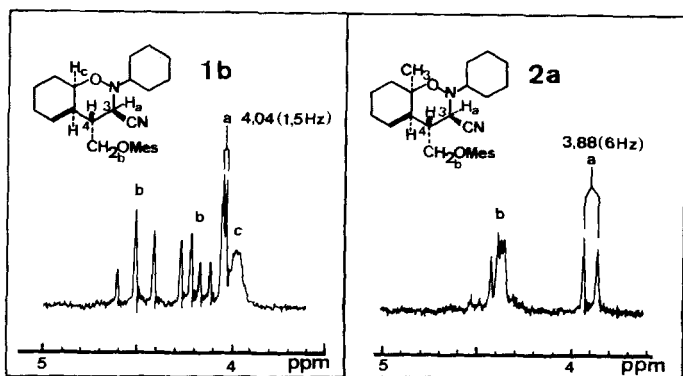
Die Abschätzung sterischer Wechselwirkungen, vor allem 1,3-diaxialer Interaktionen, lässt in den C(3)/C(4)*cis*-Derivaten **1a/2b** (Fig. 1) und **1c/2c** (Fig. 2) jeweils die Sesselkonformation II mit äquatorialer Lage der räumlich anspruchsvollen Mesyloxymethylgruppe und mit axialer Lage der Cyanogruppe als das im Gleichgewicht vorherrschende Konformere erscheinen. Dieselben Argumente führen zum Schluss, dass im *trans*-Isomerenpaar **1b** und **2a** die Konformation I gegenüber der Konformation II (Fig. 3) infolge der diäquatorialen Lage der Substituenten an C(3) und C(4) bevorzugt ist. Dieser Argumentation widersprechen aber die oben erwähnten $^1\text{H-NMR}$ -Daten.

Dieses ungewöhnliche Verhalten der *trans*-Isomeren **1b** und **2a** lässt sich mit der anomeren Stabilisierung der 3-Cyanogruppe in axialer Lage in den 1,2-Perhydrobenzoxazinen erklären. Im Cyanidierungsschritt wurde der kinetische Anomereffekt postuliert (vgl. Schema 3 und Fussnote 5). Gemäss dem Hammond-Postulat muss der (thermodynamische) Anomereffekt⁶⁾ auch auf der Produktseite existieren. Demzufolge erfahren alle Konformationen mit axialer Cyanogruppe (*trans*-

⁶⁾ Für theoretische Arbeiten über den Anomereffekt vgl. [7][8].



Figur 2



Figur 3

antiplanare Anordnung der Cyanogruppe und des nichtbindenden Stickstoffelektronenpaares) gegenüber Konformationen mit äquatorialer Cyanogruppe eine Stabilisierung.

Überprüft man die vorher getroffenen Annahmen bezüglich der Konformation des 1,2-Oxazin-heteroringes unter Berücksichtigung der anomeren Stabilisierung, so findet man, dass die Konformation II in den Derivaten mit C(3)/C(4)*cis*-Anordnung der Substituenten (**1a/2b** und **1c/2c**, *Fig. 1* und *2*) energetisch noch mehr bevorzugt werden. Diese zusätzliche Stabilisierung findet ihren Ausdruck darin, dass die zusätzliche Methylgruppe in **2b** und **2c** praktisch ohne Einfluss auf die Konformation des Heteroringes ist. Dass die Konformation II in **1a** bzw. **1c** im Gleichgewicht stark bevorzugt vorliegt, wird zusätzlich durch das breite Signal für H_c (eine 180° vic. Kopplung) in **1a** und das relativ schmale Signal für dasselbe Proton in **1c** (nur 60° vic. Kopplungen) gestützt. In den *trans*-Derivaten **1b** und **2a** (*Fig. 3*) wirken die repulsiven 1,3-Wechselwirkungen und der stabilisierende Anomereffekt in entgegengesetzter Richtung. Die anomere Stabilisierung der Konformation II im *trans*-Derivat **1b** der Cyclohexanreihe ist derart, dass selbst der raumfüllende Mesyloxymethylsubstituent in *pseudo*-axiale Lage gezwungen wird. Die Kopplungskonstante für H_a (1,5 Hz) zeigt aber, dass der Heteroring nicht in idealer Sesselkonformation II vorliegt. Das schmale Signal für H_c (keine 180° vic. Kopplung) in **1b** ist wiederum indikativ für das Vorliegen der Konformation II. Im C(3)/C(4)*trans*-Isomeren der Methylcyclohexanreihe (**2a**, *Fig. 3*) wird in der anomeren bevorzugten Konformation II der destabilisierende Einfluss der 1,3-diaxialen Wechselwirkung der Mesyloxymethylgruppe und der Methylgruppe so gross, dass die tatsächlich vorliegende Konformation eher der Sesselkonformation I gleicht.

Durch eine Röntgenstrukturanalyse von **1a** wurde die beschriebene Ableitung des relativen sterischen Baus der cyanidierten Cycloaddukte **1a-c** und **2a-c** bestätigt. Die Resultate der kristallographischen Arbeit werden später veröffentlicht werden. Wir danken Herrn Dr. B. Schweizer, Laboratorium für Organische Chemie ETHZ, für die Durchführung dieser Analyse und für die Mitteilung der Resultate.

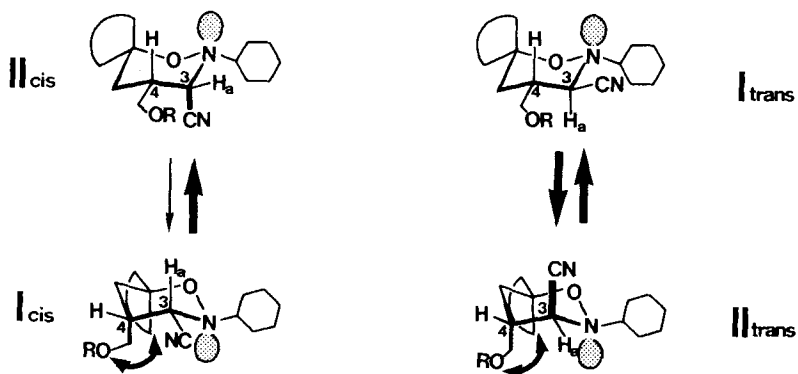
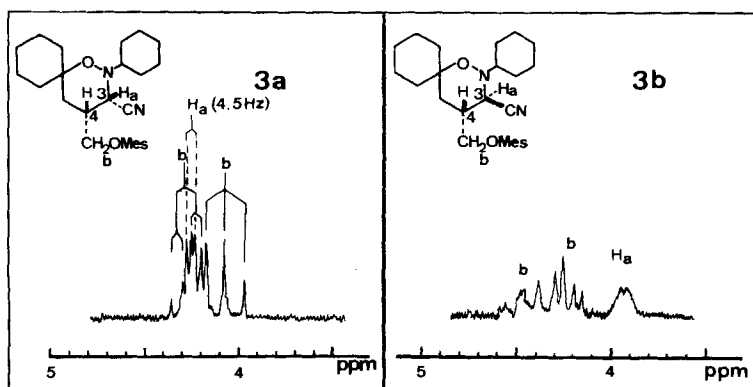
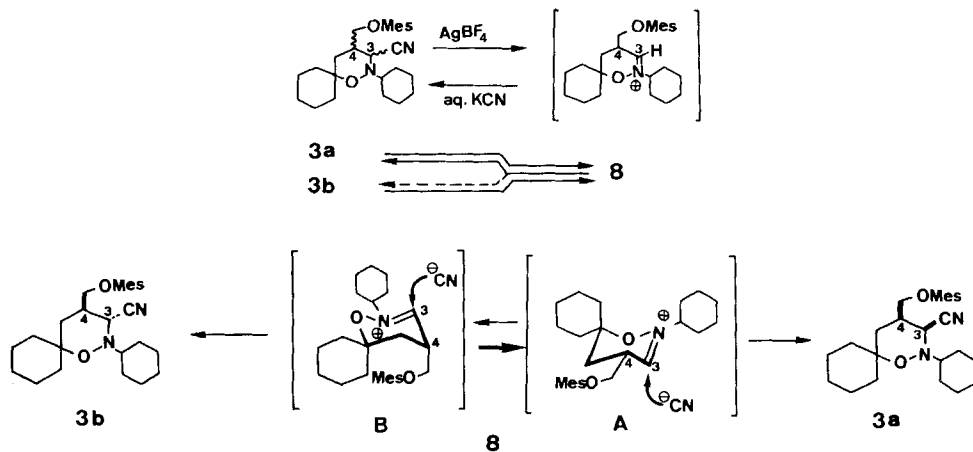
Ein analoges Verhalten wird bei den spirocyclischen Produkten **3a** und **3b** beobachtet, die aus Methylidencyclohexan in einem der Reaktionssequenz *i* → *viii* (*Schema 1*) analogen Verfahren erhalten wurden [2]. Die Des- und Recyanidierungsexperimente sind in *Schema 4* dargestellt. Aus der im Gleichgewicht bevorzugt vorliegenden Konformation **A** des Iminiumions **8** wird durch kinetisch kontrollierte, axiale Cyanidanlagerung das *cis*-konfigurierte Hauptprodukt **3a** erhalten.

Erwartungsgemäss lässt sich in den kleinen Ansätzen der Recyanidierung das *trans*-konfigurierte Produkt **3b**, das aus **B** in Spuren⁷⁾ entsteht, weder präparativ fassen, noch spektroskopisch nachweisen.

Das *cis*-konfigurierte Hauptprodukt **3a** mit axialer Cyanogruppe und äquatorialer Mesyloxymethylgruppe (Konformation II in *Fig. 4*) zeigt im ¹H-NMR.-Spektrum die erwartete Kopplungskonstante für das Proton H_a (4,5 Hz). Die starke Verbreiterung der Signale im ¹H-NMR.-Spektrum des *trans*-konfigurierten Nebenproduktes **3b** weist darauf hin, dass in der ¹H-NMR.-Zeitskala ein Konformations-

⁷⁾ Dieses Nebenprodukt **3b** konnte früher in präparativen Ansätzen aus vereinigten Mutterlaugen der Kristallisation von **3a** chromatographisch abgetrennt werden [2].

Scheme 4



Figur 4

gleichgewicht gemessen wird, d. h., dass auch in diesem Falle die Konformation I mit diäquatorialer Anordnung des Substituenten nicht die bevorzugte ist.

Diese Untersuchungen zeigen, dass ein Anomereffekt, sei er vom Dipol-Wechselwirkungstyp [9] oder vom $n \rightarrow \sigma^$ hyperkonjugativen Typ [8] [10], die Konformation von 3-cyanosubstituierten 1,2-Oxazinen stark beeinflusst.*

Wir danken der Ciba-Geigy AG, Basel, für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. Riediker & W. Graf, *Helv.* 62, 1586 (1979).
- [2] M. Riediker & W. Graf, *Helv.* 62, 205 (1979).
- [3] U. M. Kempe, T. K. Das Gupta, K. Blatt, P. Gygax, D. Felix & A. Eschenmoser, *Helv.* 55, 2187 (1972).
- [4] M. Petrzilka, D. Felix & A. Eschenmoser, *Helv.* 56, 2950 (1973).
- [5] A. Vasella, *Helv.* 60, 1273 (1977).
- [6] F. G. Riddell, P. Murray-Rust & J. Murray-Rust, *Tetrahedron* 30, 1087 (1974).
F. G. Riddell & D. A. R. Williams, *Tetrahedron* 30, 1097 (1974). F. G. Riddell, *Tetrahedron* 31, 523 (1975).
- [7] C. Romers, C. Altona, H. R. Buys & E. Havinga, in 'Topics in Stereochemistry', Vol. 4, S. 73ff, Wiley-Interscience 1969.
- [8] S. David, O. Eisenstein, W. J. Hehre, L. Salem & R. Hoffmann, *J. Amer. chem. Soc.* 95, 3806 (1973).
- [9] J. T. Edward, *Chem. Ind. (London)* 1955, 1102. G. A. Jefferey, J. A. Pople & L. Radom, *Carbohydrate Res.* 25, 117 (1972).
- [10] N. D. Epiotis, R. L. Yates, J. R. Larson, Ch. R. Kirmaier & F. Bernardi, *J. Amer. chem. Soc.* 99, 8379 (1977).