

75. Struktur des Zwischenproduktes einer (i-PrO)₂TiMe₂-Methylierung: NMR-Untersuchungen und Konformationsanalyse

von Sandro Hollenstein und Manfred Hesse*

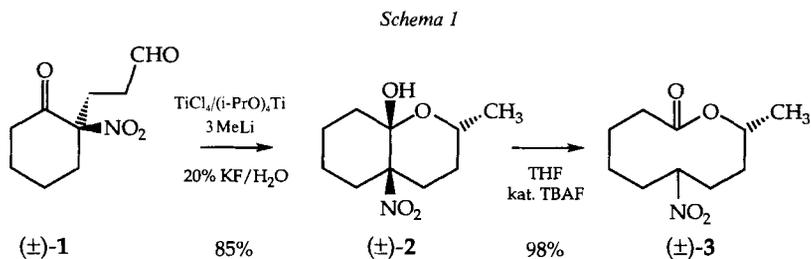
Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(25.1.96)

Structure of the Intermediate of a Methylation with (i-PrO)₂TiMe₂: NMR Investigations and Conformational Analysis

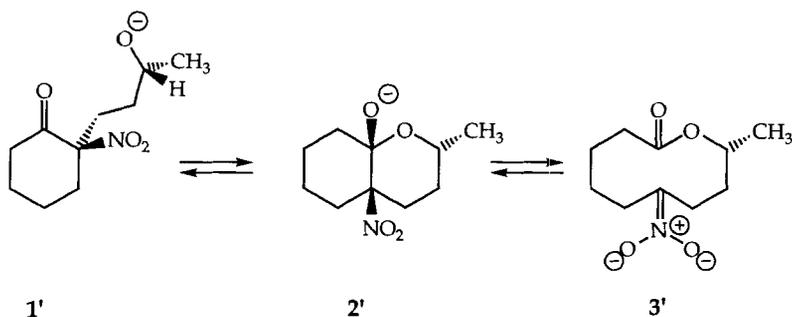
The intermediate of the reaction of 3-(1-nitro-2-oxocyclohexyl)propanal ((±)-1) with (i-PrO)₂TiMe₂ is shown to be a titanium salt of 6-(hydroxynitroroyl)decano-9-lactone. ¹H-, ¹³C-, HSQC-, ¹H,¹H-TOCSY- and long-range HMBC-NMR spectra of this intermediate indicate a complexation of the carbonyl O-atom and an O-atom of the hydroxynitroroyl group to the same Ti-atom. The product of the reaction (*t*-3-methyl-*c*-6-nitro-2-oxabicyclo[4.4.0]decan-*r*-1-ol, (±)-2) was reacted with several titanium reagents to give also titanium salts of the 6-(hydroxynitroroyl)decano-9-lactone. *Monte Carlo* studies and MM3* force-field calculations of the anion of 6-(hydroxynitroroyl)decano-9-lactone, 3', resulted in a conformation of the ten-membered ring (only 9.57 kJ/mol higher in energy than the global minimum), which allows the Ti-atom to coordinate to the O-atom of the N(O)OH and C=O group at the same time. With the suggested structure of 3' · TiR_n, we are able to explain the selectivity of the reaction.

Einführung. – Organotitan-Verbindungen sind als selektive nucleophile Reagenzien für die organische Synthese bekannt [1]. Eine bemerkenswerte Selektivität wurde im Falle der Methylierung von 3-(1-Nitro-2-oxocyclohexyl)propanal ((±)-1) mit (i-PrO)₂TiMe₂ (4) (vgl. *Schema 1*) erreicht. Das Halbacetal (±)-2 wurde in 85% Ausbeute als einziges der vier möglichen diastereoisomeren Enantiomerenpaare erhalten [2].



Zur Erklärung der hohen Diastereoselektivität wurden zwei Möglichkeiten in Betracht gezogen (vgl. *Schema 2*): Einerseits wurde die diastereoselektive Methylierung des Aldehyds zum Alkoholat 1', gefolgt vom Ringschluss zum Halbacetal-Anion 2', vorgeschlagen, andererseits die nicht stereospezifische Methylierung des Aldehyds unter Bildung des Hydroxynitroroyl-Anions 3', wobei die Aufarbeitung das thermodynamisch stabilste Produkt 2 liefern sollte. Weitere Arbeiten [3] zeigten jedoch, dass die erste

Schema 2



Möglichkeit ausgeschlossen werden konnte, da auch mit optisch angereichertem **1** nur racemisches **2** erhalten wurde.

In dieser Arbeit berichten wir über weitere Untersuchungen an dieser interessanten Reaktion. Das Ziel war es, durch NMR-Untersuchungen und Kraftfeldrechnungen mehr über die Struktur des Zwischenproduktes zu erfahren, um daraus einen Vorschlag für einen möglichen Mechanismus, sowie einen Grund für die Stereoselektivität abzuleiten.

Resultate. – 1. *Synthesen.* Die Verbindungen **1**, *t*-3-Methyl-*c*-6-nitro-2-oxabicyclo-[4.4.0]decan-*r*-1-ol (**2**) und 6-Nitrodecano-9-lacton (**3**)¹⁾ (vgl. *Schema 1*) wurden analog zur Literatur [2] hergestellt. Bei der Synthese von **2** stellte sich heraus, dass die Hydrolyse entscheidend für hohe Ausbeuten war. Insbesondere musste die Reaktionslösung nicht in die 20% wässrige KF-Lösung, sondern die eisgekühlte KF-Lösung langsam zur Reaktionsmischung gegeben werden. Unter den im *Exper. Teil* angegebenen Reaktionsbedingungen wurde die Literaturausbeute von 85% annähernd erreicht (*Schema 1*).

2. *NMR-Untersuchungen am Zwischenprodukt 3'·TiR_n.* Aufgrund der Vermutung, dass die Struktur des Zwischenproduktes einen wichtigen Beitrag zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus liefern könnte, wurden von der filtrierten, eingengten Reaktionslösung (vgl. *Exper. Teil*) NMR-Spektren aufgenommen. Das ¹³C-NMR-Spektrum des Zwischenproduktes (**3'**·TiR_n) zeigte neben den erwarteten Signalen (CH₃, (20,24 ppm), 6 CH₂ (22,11–35,27 ppm), CH (71,69 ppm)) zwei Resonanzen bei 173,38 und 129,51 ppm²⁾ (vgl. *Tab. 1*). Die Umsetzung des Produktes **2** mit dem Ti-Reagenz (i-PrO)₂TiMe₂ (**4**) ergab unter Freisetzung von CH₄ das gleiche Spektrum; es entstand also dasselbe Zwischenprodukt, egal ob **1** oder **2** mit dem Ti-Reagenz zur Reaktion gebracht wurde. Auch andere Ti-Verbindungen, wie z. B. (i-PrO)₃TiMe (**5**), (i-PrO)₄Ti (**6**), (i-PrO)₃TiCl (**7**), (i-PrO)₂TiCl₂ (**8**), (PhO)₃TiCl (**9**), (MeO)₄Ti (**10**), wurden mit **2** umgesetzt und zeigten alle sehr ähnliche ¹³C-NMR-Spektren, wie das Zwischenprodukt (von **1** → **2**) selbst. *Tab. 1* gibt eine Übersicht über die einzelnen ¹³C-NMR-Spektren. Die Signale der vom Ti-Reagenz stammenden Liganden sind durch sehr breite Linien gekennzeichnet,

¹⁾ Von den zwei möglichen Diastereoisomeren wurde nur eines erhalten, es wurde aber nicht bestimmt, um welches es sich dabei handelt.

²⁾ Alle Signale des Ti-Reagenzes wurden hier weggelassen.

Tab. 1. ^{13}C -NMR-Verschiebungen (ppm) für die Zwischenprodukte $3' \cdot \text{TiR}_n$.
Die Numerierung der Atome entspricht Fig. 1. Falls Signale aufgespalten werden (vgl. dazu auch Text),
wurde die chemische Verschiebung des intensivsten Signals angegeben.

C-Atom	1 + 4	2 + 4 ^{a)}	2 + 5	2 + 6	2 + 7	2 + 8	2 + 9	2 + 10
C(1)	173,38	173,09	173,33	173,24	173,07	174,23	173,92	173,38
C(6)	129,51	129,35	129,43	129,41	133,25	135,02	^{b)}	130,10
C(9)	71,69	71,57	71,66	71,65	71,59	72,15	72,11	71,66
C(2)	35,27	35,07	35,23	35,18	35,01	34,84	34,90	35,10
C(8)	31,60	31,49	31,57	31,53	31,53	31,47	31,50	31,52
C(5)	30,30	30,22	30,25	30,21	30,32	30,46	30,51	30,13
C(7)	29,48	29,20	29,41	29,36	29,16	28,85	29,17	29,15
C(4)	24,83	24,73	24,85	24,80	24,60	24,21	24,38	24,65
C(3)	22,11	22,14	22,06	22,02	21,99	22,27	21,95	22,12
C(10)	20,24	20,07	20,20	20,15	20,06	20,02	19,94	20,12

^{a)} Zum Vergleich wurde auch ein Spektrum in Et_2O aufgenommen. Dieses wies nur minimale Abweichungen von jenem in CDCl_3 auf.

^{b)} Signal überlagert von Signalen anderer, aromatischer C-Atome des Ti-Reagenzes.

was auf einen schnellen Austausch oder das Vorhandensein verschiedener Koordinations- oder/und Rotationsisomere hinweist.

Da alle Versuche, eines dieser Zwischenprodukte zu kristallisieren, erfolglos blieben, wurden weitere NMR-Experimente durchgeführt. Weil sich die Spektren des effektiven Zwischenproduktes (Umsetzung von **1** mit dem Ti-Reagenz, s. *Schema 1*), nicht wesentlich von den aus **2** erzeugten unterschieden, und die Hydrolyse-Empfindlichkeit von [**2** + **6**] wesentlich geringer war, wurden die weiteren Untersuchungen auf diesen Ti-Komplex beschränkt.

Mit Hilfe von ^1H -, ^{13}C -, HSCQ-, ^1H , ^1H -TOCSY- und 'long-range'-HMBC-NMR-Spektren wurden alle Zuordnungen der Signale gesichert. Die H,H-Kopplungskonstanten konnten jedoch wegen der Komplexität des Spektrums nicht abgeleitet werden. Ein zusätzliches NOE-Experiment deutet auf einen relativ geringen Abstand zwischen H(71) und H(9) hin. Die bessere Auflösung, welche das NMR-Gerät, auf dem die 2D-Experimente durchgeführt wurden (*AMX-600*, vgl. *Exper. Teil*), lieferte, liess zudem erkennen, dass fast alle ^{13}C -NMR-Signale, welche zuvor als ein Signal interpretiert wurden, in 2–3 sehr nahe beieinander liegende Peaks aufgespalten sind. Die Zuordnungen und chemischen Verschiebungen der H- und C-Atome von [**2** + **6**] sind in *Fig. 1* dargestellt.

3. *Konformationsanalyse am Anion des 6-(Hydroxynitroaryl)decano-9-lacton (3')*. Die bisherigen Resultate legten nahe, dass es sich beim Zwischenprodukt ($3' \cdot \text{TiR}_n$) um an ein Ti-Atom komplexiertes Anion **3'** handelt. Um diese These etwas mehr zu stützen und um ungefähr abzuschätzen, ob eine gleichzeitige Komplexierung eines Ti-Atoms am Carbonyl-O-Atom und einem Nitroaryl-O-Atom möglich sei (vgl. dazu auch *Schema 3*, links), wurde eine Konformationsanalyse am Anion **3'** durchgeführt. Eine pseudosystematische *Monte-Carlo*-Studie [4] für **3'** ergab 79 verschiedene Konformationen innerhalb von 42 kJ/mol relativ zum globalen Minimum. Die Struktur dieses Minimums (Konformation **A**) ist in *Fig. 2* dargestellt. Diese Konformation ist gekennzeichnet durch eine *trans*-diaxiale Anordnung der (C=O)- und der Nitroaryl-Gruppe am zehngliedrigen Ring. Die energetisch tiefstliegende Konformation, bei welcher das Carbonyl-O-Atom und ein

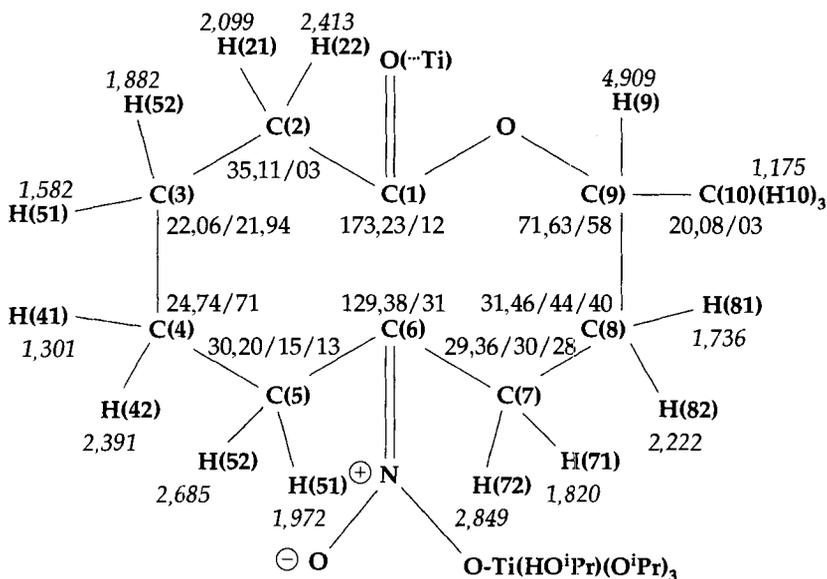
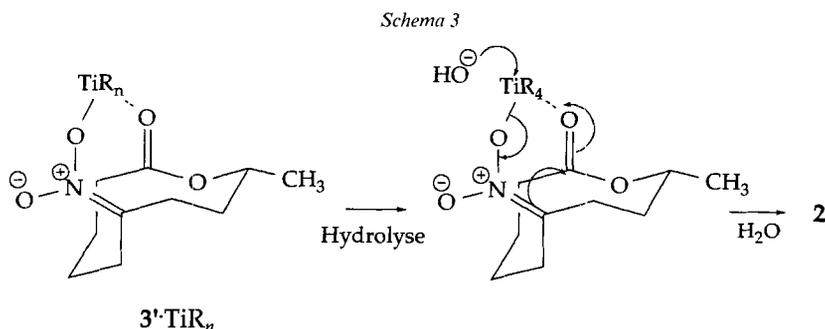


Fig. 1. ^1H - (kursiv) und ^{13}C -NMR-Verschiebungen (normal) in ppm von **2** + **6**.

Bei den ^1H -NMR-Signalen wurde die Mitte des ca. 58(5)-Hz-breiten Multipletts angegeben, wobei die Signale von H(22) und H(42) sowie H(52) und H(71) nicht basisliniengetrent sind.

Nitro-yl-O-Atom einen Abstand von weniger als 5 Å, nämlich 3,86 Å, aufweisen, ist in Fig. 2 (Konformation **B**) zu sehen. Diese Konformation zeigt eine *cis*-di-axiale Anordnung der (C=O)- und der Nitro-yl-Gruppe und liegt energetisch lediglich 9,57 kJ/mol über der Konformation **A**.

Diskussion. – Wie im folgenden gezeigt wird, lassen die Ergebnisse unserer Untersuchungen (an der Reaktion von **1** → **2**) den Schluss zu, dass eine nicht stereospezifische Methylierung der Aldehyd-Gruppe, gefolgt von der Bildung eines Ti-Komplexes ($3' \cdot \text{TiR}_n$), bei der sowohl ein O-Atom der (C=O)- als auch einer Nitro-yl-Gruppe mit dem Ti-Atom komplexiert sind. Die milde, leicht basische Hydrolyse am Ti-Atom wird gefolgt von der Bildung des bicyclischen Produktes **2** (Schema 3).



Die NMR-Spektren zeigen deutlich, dass es sich beim gebildeten Zwischenprodukt der Reaktion $1 \rightarrow 2$ um das Anion $3'$ handelt. Insbesondere die ^{13}C -chemischen Verschiebungen von C(1) (173,38) und C(6) (129,51 ppm), aber auch alle anderen spektroskopischen Daten, stehen im Einklang [5] mit dieser Behauptung. Eine Bindung zwischen C(6) und C(1), wie dies in $2'$ der Fall wäre, kann im beobachteten Zwischenprodukt sicher ausgeschlossen werden.

Die Komplexierung des Ti-Atoms an ein O-Atom der Nitroaryl-Gruppe kann ebenfalls als gesichert gelten. Werden nämlich die chemischen Verschiebungen von C(6) in den ^{13}C -NMR-Spektren in Abhängigkeit der Substituenten am Ti-Atom betrachtet, kann

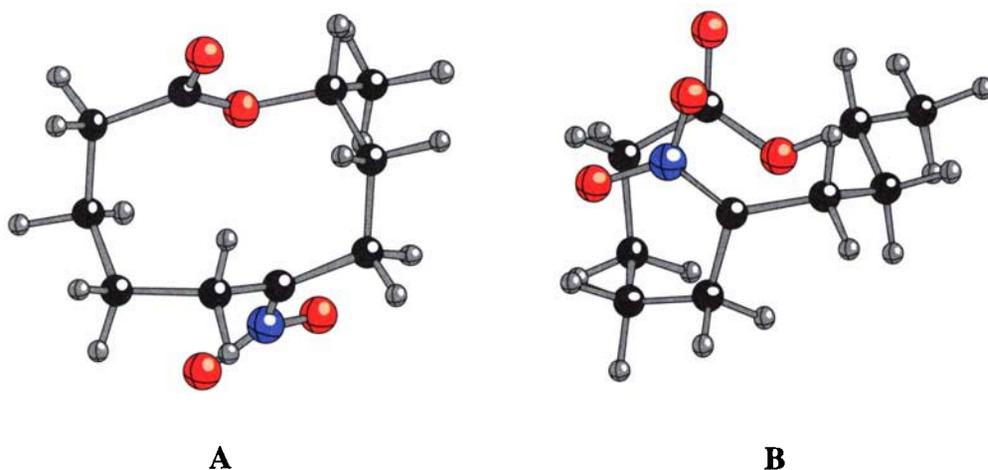


Fig. 2. A: Globales Minimum der Monte-Carlo-Studie für die Konformation des Anions $3'$.

B: Energetisch tiefstliegende Konformation des Anions $3'$ mit einem $[(\text{C}=\text{O}) \cdots (\text{O}-\text{N})]$ -Abstand von $< 5 \text{ \AA}$.

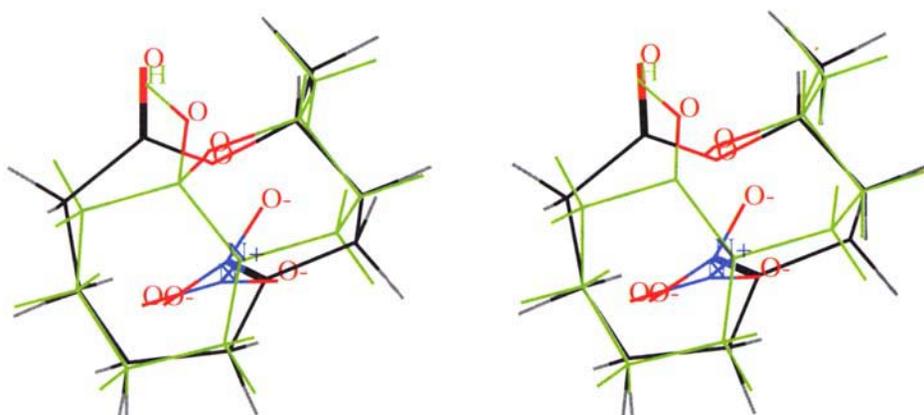


Fig. 3. Stereozeichnung der Überlagerung der Kristallstruktur von **2** (grün) mit der berechneten Konformation **B** des Anions $3'$ (schwarz)

eine signifikante Verschiebung nach tieferem Feld mit zunehmender Cl-Substitution beobachtet werden. Aus der Umsetzung von $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ (**6**) mit **2** resultiert eine chemische Verschiebung von 129,41 ppm für C(6), für $(i\text{-PrO})_3\text{TiCl}$ (**7**) beträgt diese 133,25 ppm und für $(i\text{-PrO})_2\text{TiCl}_2$ (**8**) 135,02 ppm (vgl. auch *Tab. 1*). Diese experimentelle Tatsache steht im Einklang mit der elektronenanziehenden Eigenschaft eines Cl-Substituenten. Diese wirkt sich wegen der Komplexierung des Ti-Atoms an die Nitroaryl-Gruppe auf die chemische Verschiebung von C(6) aus.

Direkte spektroskopische Hinweise auf eine Komplexierung des Ti-Atoms am Carbonyl-O-Atom wurden nicht gefunden³). Die Tatsache, dass die Hydrolyse von $3' \cdot \text{TiR}_n$, jedoch zu 85 % das bicyclische Produkt **2** liefert, legt nahe, dass auch eine Komplexierung am Carbonyl-O-Atom vorliegen muss, da sonst die Hydrolyse von **3'** wohl eher zum Ringerweiterungsprodukt **3** führen würde. Auch die experimentellen Befunde, dass die Umsetzung von **2** mit verschiedenen, auch nicht-basischen Ti-Reagenzien ebenfalls zum Zwischenprodukt $3' \cdot \text{TiR}_n$ führen, ist ein weiteres Indiz für die Komplexierung des Ti-Atoms an ein O-Atom der (C=O)-Gruppe.

Die milden Hydrolyse-Bedingungen, welche für die hohen Ausbeuten mitverantwortlich sind, können dadurch erklärt werden, dass es entscheidend ist, dass die Hydrolyse am Ti-Atom und nicht an C(6) eintritt. Die aus einer Hydrolyse an C(6) resultierenden Nebenprodukte konnten tatsächlich auch beobachtet werden: 6-Nitrodecano-9-lacton (**3**) und 6-Oxodecano-9-lacton [3].

Nicht nur der Verlauf der Reaktion spricht für das Vorliegen eines Komplexes ($3' \cdot \text{TiR}_n$), wie er in *Schema 3*, linke Formel, aufgezeichnet ist, sondern auch die Konformationsanalyse des 6-(Hydroxynitroaryl)decano-9-lacton unterstützt diese These. Die Konformation **B**, bei der eine gleichzeitige Komplexierung des Ti-Atoms an ein O-Atom der Nitroaryl- und der (C=O)-Gruppe möglich ist, liegt energetisch lediglich 9,57 kJ/mol höher als das globale Minimum. Der Abstand von 3,86 Å zwischen den beiden O-Atomen erlaubt durchaus eine gleichzeitige Komplexierung am Ti-Atom. Eine Suche im *Cambridge Structural Database* [6] nach einem möglichst ähnlichen Fragment ($\text{N}-\text{O} \cdots \text{Ti} \cdots \text{O}=\text{C}(\text{OC}(\text{sp}^3)(\text{C}(\text{sp}^3)))$) lieferte eine Struktur [7], bei der der (O \cdots O)-Abstand 3,73 Å und der (O \cdots Ti \cdots O)-Winkel 125° betragen⁴). Es ist deshalb anzunehmen, dass lediglich ein minimaler zusätzlicher Energieaufwand nötig ist, um eine gleichzeitige Komplexierung am Ti-Atom geometrisch zu ermöglichen. Diese dürfte wahrscheinlich energetisch günstiger sein, als ein an zwei verschiedene Ti-Atome gebundener Komplex der Konformation **A**.

In *Fig. 3* wird eine Überlagerung der Kristallstruktur von **2** [8] mit der Konformation **B** der berechneten Struktur des Anions **3'** (geringste Energie mit einem (O \cdots O)-Abstand < 5 Å) gezeigt. Die beiden Konformationen unterscheiden sich ausser an C(6) und C(1) nicht wesentlich voneinander. Ein mit dem NOE-Experiment bestätigter, relativ geringer Abstand von H(71) zu H(9) liegt in der Konformation **B** vor (2,638 Å). Die

³) Auch ein ¹⁷O-NMR-Spektrum, welches von [**2** + **6**] aufgenommen wurde, ergab keinen eindeutigen Nachweis für die Komplexierung des Carbonyl-O-Atoms durch das Ti-Atom. Das ¹⁷O-NMR-Spektrum von [**2** + **6**] unterscheidet sich zwar deutlich von jenem von **3** (δ (ppm): 595 (NO₂), 360 (C=O), 185 (C–O)) und zeigt auch andere chemische Verschiebungen. Die einzelnen Signale konnten jedoch nicht eindeutig zugeordnet werden.

⁴) In der gleichen Kristallstruktur konnte auch noch ein zweites Fragment, welches diesen Anforderungen genügt, gefunden werden. Der (O \cdots O)-Abstand beträgt dort 2,674 Å und der (O \cdots Ti \cdots O)-Winkel 77°. Diese Tatsache spricht dafür, dass die Bandbreite dieser beiden Parameter relativ gross ist.

strukturelle Ähnlichkeit des Anions **3'** mit dem Produkt **2** steht auch im Einklang mit dem 'least-motion'-Prinzip [9].

Die Aufspaltung der ^{13}C -NMR-Signale von [**2** + **6**] kann durch die Tatsache, dass die Liganden am Ti-Atom unterschiedliche Anordnungen einnehmen (Koordinationsisomere oder/und Rotationsisomere) und deshalb auch leicht unterschiedliche chemische Verschiebungen beim Liganden **3'** induzieren, erklärt werden. Die Hypothese, dass die Signalaufspaltung durch verschiedene sehr ähnliche Rotationsisomere zustande kommt, konnte experimentell jedoch nicht überprüft werden, da sich die Lösung beim Aufwärmen zersetzte. Auch eine Messung bei tieferer Temperatur gab keine endgültige Klärung.

Zusätzliche Experimente. Weitere Experimente, welche die obigen Aussagen unterstützten, sind die Umsetzungen des Ringerweiterungsproduktes **3** mit den Ti-Reagenzien **4** und **5** sowie mit NaOMe. Wurde nämlich **3** mit äquimolaren Mengen $(i\text{-PrO})_2\text{TiMe}_2$ (**4**) oder $(i\text{-PrO})_3\text{TiMe}$ (**5**) versetzt, ergaben sich in den ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektren keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zum Spektrum von **3** allein⁵⁾. $(i\text{-PrO})_2\text{TiMe}_2$ bzw. $(i\text{-PrO})_3\text{TiMe}$ vermögen offensichtlich das H-Atom, welches α -ständig zur NO_2 -Gruppe ist, nicht zu deprotonieren. Auch durch Zugabe eines weiteren Äquivalentes **4** oder **5** konnte nicht beobachtet werden, dass das Zwischenprodukt $3' \cdot \text{TiR}_n$ gebildet wurde.

Wurden hingegen **3** wie auch **2** zu NaOMe/MeOH gegeben, konnten in beiden Fällen dieselben ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren gemessen werden (vgl. Tab. 2). Es handelt sich dabei um ein Diastereoisomeregemisch. Eines der beiden Diastereoisomeren (66%) weist sehr ähnliche chemische Verschiebungen wie $3' \cdot \text{TiR}_n$ auf, wobei das andere Diastereoisomere (33%) eher abweichende ^{13}C -NMR-Verschiebungen zeigt. Die Umsetzung von **2** und **3** mit Base führt also nur dann zum gleichen Zwischenprodukt, wenn die Deprotonierung α zur NO_2 -Gruppe möglich ist. Aus dem Experiment geht aber klar hervor, dass das Ti-Atom einen entscheidenden Beitrag für die Bildung sowohl des Anions **3'** wie auch des Produktes **2** bewirkt hat.

Tab. 2. ^{13}C -NMR-Verschiebungen (ppm) für die Zwischenprodukte, welche mit NaOMe und **2** bzw. **3** erzeugt wurden. Die Numerierung der Atome entspricht Fig. 1. Als Lösungsmittel wurde CD_3OD verwendet, welches auch als interne Referenz (47,42 ppm) diente.

C-Atom	Diastereoisomer 1		Diastereoisomer 2	
	2 + NaOCD ₃	3 + NaOCD ₃	2 + NaOCD ₃	3 + NaOCD ₃
C(1)	174,22	174,24	174,22	174,24
C(6)	124,81	124,82	126,07	126,07
C(9)	72,11	72,12	66,13	66,13
C(2)	34,94	34,94	35,27	35,29
C(8)	31,74	31,75	33,06	33,06
C(5)	31,13	31,14	30,09	30,10
C(7)	30,70	30,71	26,64	26,65
C(4)	24,85	24,85	24,52	24,53
C(3)	22,57	22,58	^{a)}	^{a)}
C(10)	19,28	19,28	21,46	21,46

^{a)} Ein scheinbar fehlendes Signal ist wahrscheinlich überlagert von einem Signal mit zufällig gleicher chemischer Verschiebung.

⁵⁾ Die Abweichungen in den ^{13}C -NMR-Spektren betragen durchschnittlich 0,02(1) ppm.

Schlussbemerkung. – Mittels NMR-Untersuchungen am Zwischenprodukt der Reaktion $1 \rightarrow 2$ konnte gezeigt werden, dass es sich um einen Ti-Komplex des 6-(Hydroxynitroroyl)decano-9-lacton handelt ($3' \cdot \text{TiR}_n$). Auch *Monte-Carlo*-Studien an $3'$ weisen darauf hin, dass eine gleichzeitige Komplexierung eines Carbonyl- und ein Nitroroyl-O-Atoms durch das Ti-Atom möglich ist. Die vorgeschlagene Struktur des Zwischenproduktes ($3' \cdot \text{TiR}_n$) vermag die Selektivität der Reaktion zu erklären und liefert gleichzeitig einen Hinweis auf den Mechanismus der Hydrolyse.

Die vorliegende Arbeit wurde in verdankenswerter Weise von der *Prof. Dr. Hans Schmid-Stiftung* und vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* unterstützt. Wir danken Dr. *Roland Kunz* für die Hilfe bei den Berechnungen und *Daniel B. Rentsch* für NMR-Spektren sowie wertvolle Anregungen und Diskussionen.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Herstellung von **1**, **2** und **3** wurde entsprechend [2] durchgeführt. Die exakten Bedingungen, welche zu hohen Ausbeuten von **2** führten, sind weiter unten angeführt. Alle Spektren stimmen mit jenen von [2] überein. Die Ti-Reagenzien wurden unter einer N_2 -Atmosphäre hergestellt und aufbewahrt, alle verwendeten Lsgm. wurden vorher absolutiert. $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ (**6**), $(i\text{-PrO})_3\text{TiCl}$ (**7**), TiCl_4 und Phenol wurden von *Fluka* in der jeweils besten Qualität gekauft. *NMR-Experimente.* ^1H -Frequenz 300,13 MHz, ^{13}C -Frequenz 75,47 MHz; alle ^{13}C -NMR-Spektren in den *Tab. 1* und *2* wurden auf *ARX-300*-Gerät (*Bruker*) gemessen. ^1H -Frequenz 600,13 MHz, ^{13}C -Frequenz 150,92 MHz; alle NMR-Spektren, welche zu *Fig. 1* führten, wurden auf *AMX-600*-Gerät (*Bruker*) gemessen. Beim HSCQ-Experiment [10] wurde eine Kopplungskonstante von 145 Hz, beim 'long-range' HMBC-Experiment [11] von 9 Hz selektiert. Die Mischzeit beim ^1H , ^1H -TOCSY-Experiment betrug 40 ms.

Die chemischen Verschiebungen δ werden in ppm relativ zum Lsgm.-Signal (CDCl_3 : ^1H -NMR 7,24 ppm (CHCl_3); ^{13}C -NMR 77,00 ppm) und die Kopplungskonstanten J in Hz angegeben.

Konformationsanalyse am Anion $3'$. Alle Berechnungen wurden unter Verwendung von *MacroModel/Batchmin* [12] auf einer *Silicon Graphics* durchgeführt. Die Konformationsanalysen wurden mit einer systematischen pseudo *Monte-Carlo* (SPMC)-Berechnung [4] angefertigt. Bei der Konformationssuche wurden in einer pseudo-systematischen Weise die Torsionswinkel einer Startstruktur (Minimum) alterniert, wodurch neue Geometrien generiert und anschliessend deren Energie mit MM3* minimiert wurden. Dieser Prozess erzeugte neue Minimumkonformationen, welche mit jeweils früher erhaltenen Konformationen verglichen wurden.

Insgesamt wurden je 1000 Suchläufe mit 3 verschiedenen Startkonformationen durchgeführt, was zu 79 verschiedenen Minima innerhalb von 42 kJ/mol des globalen Minimums führte. Die Konformation A (globales Minimum) wurde insgesamt 28mal und die Konformation B 100mal gefunden.

Für die Nitroroyl-Gruppe wurden bei der MM3*-Energiminimierung im Parameterfile folgende Zusätze angefügt:

9	C(3)–C(2)–C(3)=N(0)(–OM)–OM						
–2							
1	2	4			1,4200	5,5000	0,9100
1	4	5			1,2225	7,5000	–0,6600
2	2	4	5		119,0000	0,8000	
2	5	4	6		122,0000	0,8000	
4	1	2	4	5	0,0000	2,3000	0,0000
5	2	4	5	6	0,0000	0,0500	

Synthese. – *t*-3-Methyl-*c*-6-nitro-2-oxabicyclo[4.4.0]decan-*r*-1-ol ((±)-**2**). Zu 5,0 g (26,4 mmol) TiCl_4 wurden unter einer N_2 -Atmosphäre 7,5 g (26,4 mmol) $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ gegeben. Der gebildete Feststoff wurde in 40 ml Et_2O gelöst und ca. 1 h bei RT. gerührt. Anschliessend wurden bei -50° 48 ml (76,8 mmol) MeLi (ca. 1,6M in Et_2O)⁶⁾

⁶⁾ Die Verwendung von nur 3 equiv. MeLi ergab die beste Ausbeute.

langsam zugetropft und bei dieser Temp. ca. 1 h gerührt. Dann wurde langsam auf +10° erwärmt und mit der Spritze 5,30 g 3-(1-Nitro-2-oxocyclohexyl)propanal (**1**) in 30 ml Et₂O zugegeben. Nach 2 h Rühren bei 10° wurde vorsichtig eisgekühlte 20% wässr. KF-Lsg. zugegeben (insgesamt ca. 50 ml). Für die NMR-Spektren wurde vor der Zugabe der KF-Lsg. die Mischung unter N₂ filtriert (Umkehrfritte) und eingengt. Ein Teil des zurückgebliebenen Öls wurde dann unter N₂ in ein NMR-Röhrchen transferiert.

Das bei der Hydrolyse entstandene TiO₂ wurde über *Celite* abfiltriert und das *Celite* ausgiebig mit H₂O und Et₂O gewaschen, die wässr. Phase mit NH₄Cl gesättigt und 5mal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit Eiswasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingengt. Der leicht hellgelbe Feststoff wurde aus CH₂Cl₂/Pentan kristallisiert (Trockeneis): 4,51 g (79%, farblose Nadeln).

Ti-Reagenzien. – (*Diisopropoxy*)(*dimethyl*)titan ((i-PrO)₂TiMe₂, **4**) [13]. Zu 3,6 g (19,0 mmol) TiCl₄ wurden unter N₂ 5,39 g (19,0 mmol) (i-PrO)₄Ti gegeben, der weisse Feststoff in 45 ml Et₂O gelöst, dazu langsam 50 ml (80 mmol) MeLi (ca. 1,6M in Et₂O) bei –70° gegeben und während 1 h langsam auf –10° erwärmt. Das Lsgm. wurde darauf bei dieser Temp. i. HV. abdestilliert und der Rückstand in 50 ml Pentan suspendiert. Nach der Filtration unter N₂ (Umkehrfritte) wurde die klare grünschwarte Lsg. über Nacht auf Trockeneis gestellt, worauf ein hellgelber Feststoff ausfiel. Dieser wurde im Kugelrohr sublimiert (HV., 90–100°) und anschliessend 2mal aus absolutem Pentan umkristallisiert: 1,25 g (34%). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 5,01 (br., 2 OCH); 1,52 (br., 2 Me₂CH); 0,63 (s, 2 MeTi). Zusätzlich wurde versucht, eine Röntgen-Strukturanalyse der blass hellgelben Kristalle anzufertigen. Bei der Montage trat jedoch auch im N₂-Zelt Zersetzung ein.

(*Triisopropoxy*)(*methyl*)titan ((i-PrO)₃TiMe, **5**) [14]. Unter N₂ wurden 5,01 g (19,22 mmol) (i-PrO)₃TiCl vorgelegt, in 25 ml abs. Et₂O gelöst, und bei –50° 13,2 ml (21,1 mmol) MeLi (ca. 1,6M in Et₂O) zugegeben (Septum). Die erst klare, hellgelbe Lsg. wurde ca. 3 h bei –10° gerührt, wobei allmählich LiCl ausfiel. Nach der Filtration der Lsg. unter N₂ (Umkehrfritte) wurde eingengt und das hellgelbe Öl bei RT. i. HV. getrocknet. Destillation im Kugelrohr (HV., 70–100°) ergab eine goldgelbe Flüssigkeit: 3,53 g (76%). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 4,64 (sept., J = 6,1, 3 CH); 1,33 (d, J = 6,1, 3 Me₂CH); 0,58 (s, MeTi). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): 76,5 (CH); 38,3 (br., MeTi); 26,5 (Me₂CH).

Dichloro(*diisopropoxy*)titan ((i-PrO)₂TiCl₂, **8**). Zu 2,3 g (12,1 mmol) TiCl₄ wurden unter N₂ 3,45 g (12,1 mmol) (i-PrO)₄Ti gegeben und der farblose Feststoff im Kugelrohr sublimiert (HV., 70–80°): 4,9 g (85%). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 5,02 (sept., J = 6,1, 2 CH); 1,57 (d, J = 6,1, Me₂CH). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): 87,6 (CH); 25,1 (Me).

Chloro(*triisopropoxy*)titan ((PhO)₃TiCl, **9**) [15]. Zu einer Lsg. von 8,42 g (32,3 mmol) (i-PrO)₃TiCl in 50 ml Toluol wurden 9,12 g (96,9 mmol) Phenol gegeben. Die Lsg. färbte sich tiefrot. Darauf wurden Toluol und i-PrOH über eine kurze *Vigreux*-Kolonnen azeotrop abdestilliert und der harzige Rückstand im Kugelrohr destilliert (HV., 250°), was einen dunkelroten glasartigen Feststoff ergab: 8,03 g (69%). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7,7–6,6 (br. m, 15 arom. H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): 166,6 (C); 128,9, 122,4, 119,4 (alle br. CH).

Tetramethoxytitan ((MeO)₄Ti, **10**) [16]. Unter N₂ wurden in 50 ml Toluol 7,50 g (39,5 mmol) TiCl₄ gelöst, langsam 8 ml abs. MeOH zugegeben (HCl-Entwicklung) und die Lsg. 4 h bei 90° gerührt. Anschliessend wurden nochmals 50 ml Toluol zugegeben und die noch heisse Lsg. mit trockenem NH₃ gesättigt (NH₄Cl-Niederschlag). Nach dem Abdestillieren des überschüssigen MeOH wurde nochmals 1 h unter Rückfluss gekocht und darauf unter N₂ das NH₄Cl abfiltriert (Umkehrfritte). Die klare farblose Lsg. wurde danach in den Tiefkühler gestellt, worauf nach ca. 24 h farblose Kristalle wuchsen: 3,94 g (58%). Zersetzung konnte erst nach tagelangem Stehenlassen an der Luft beobachtet werden. Die Kristallstruktur von **10** [16a] konnte bestätigt werden. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) zeigt je nach Konzentration 16 bis 24 Signale (s) zwischen 4,3 und 3,4 ppm. Dies deutet darauf hin, dass auch in Lsg. Mono-, Di-, Tri- oder/und Tetramere der Verbindung vorliegen. ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) bestätigt auch die obigen Aussagen. 67,09, 66,34, 65,95, 65,28, 65,11, 64,80, 64,26, 63,24, 63,10, 62,96, 62,78, 62,28, 60,25, 59,54, 59,48 (alles Me).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) M. T. Reetz, 'Organotitanium Reagents in Organic Synthesis', Springer, Heidelberg, 1986; b) D. Seebach, B. Weidmann, B. Widler, 'Modern Synthetic Methods', Vol. 3, Salle Sauerländer, Aarau, 1983; c) B. Weidmann, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 12; d) M. T. Reetz, *Topics Curr. Chem.* **1982**, 106, 1.
- [2] K. Kostova, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1713.
- [3] a) S. Stanchev, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 460; b) S. Stanchev, Dissertation, Universität Zürich, 1989.
- [4] J. M. Goodman, W. C. Still, *J. Comput. Chem.* **1991**, 12, 1110.

- [5] M. Hesse, H. Meier, B. Zech, 'Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie', 5. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart, 1995.
- [6] F. Allen, O. Kennard, R. Taylor, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 146.
- [7] S. F. Pedersen, J. C. Dewan, R. R. Eckman, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1279.
- [8] T. Aono, J. H. Bieri, M. Hesse, K. Kostova, A. Lorenzi-Riatsch, Y. Nakashita, R. Prewo, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1033.
- [9] F. O. Rice, E. Teller, *J. Chem. Phys.* **1938**, *6*, 489; J. Hine, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1977**, *15*, 1.
- [10] E. R. F. Zuiderweg, *J. Magn. Reson.* **1990**, *86*, 346.
- [11] A. Bax, M. F. Summers, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2093.
- [12] MacroModel V4.0; F. Mohamadi, N.G.J. Richards, W.C. Guida, R. Liskamp, Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W.C. Still, *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440; Allinger MMR Force Field, N.L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8551.
- [13] A. Gumboldt, H. Jastrow, Dt. Pat. 1.203.775 (CA: **1966**, *64*, 2129b).
- [14] M. D. Rausch, H. B. Gordon, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *74*, 85.
- [15] L. Widler, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1085.
- [16] a) D. A. Wright, D. A. Williams, *Acta Crystallogr., Sect. B* **1968**, *24*, 1107; b) P. Dunn, *Aust. J. Appl. Sci.* **1951**, *10*, 458.