

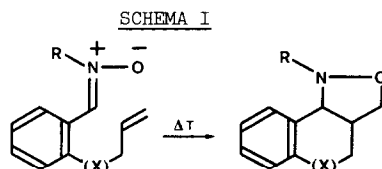
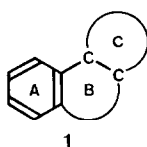
AUFBAU NEUER HETEROCYCLLEN MITTELS INTRAMOLEKULARER NITRON-OLEFIN-CYCLOADDITIONEN

Wolfgang Oppolzer und Kathrin Keller

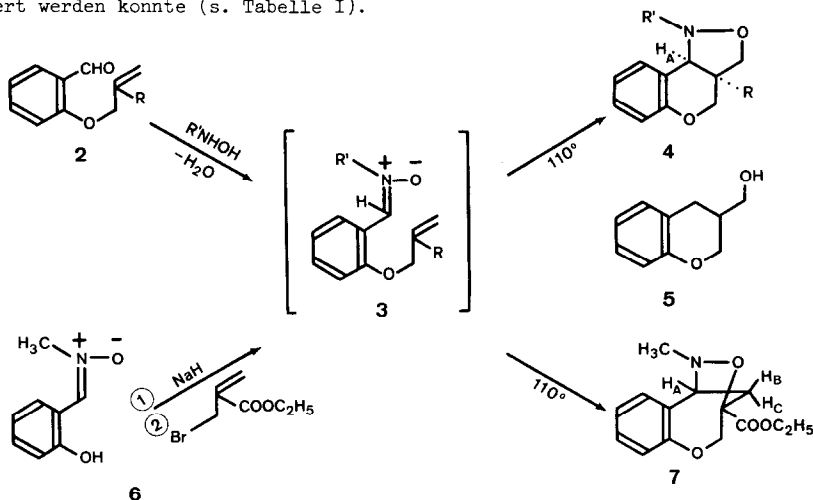
Pharmazeutisch-Chemische Forschungslaboratorien, Sandoz AG, Basel

(Received in Germany 2. February 1970; received in UK for publication 17 February 1970)

Zahlreichen Veröffentlichungen über intermolekulare Nitron-Cycloadditionen<sup>(1)</sup> stehen nur wenige Untersuchungen entsprechender intramolekularer Additionen<sup>(2)</sup> gegenüber, obwohl gerade die letztere entropisch begünstigte Variante ein beträchtliches synthetisches Potential besitzt. So erwies sich bei unserer Suche nach flexiblen und stereospezifischen Methoden zum Aufbau von neuartigen heterocyclischen Systemen der allgemeinen Formel **1** (die gesättigten und über Kohlenstoffe verknüpften Ringe B und C sollten je 1 bis 2 Heteroatome enthalten) das im Schema I skizzierte Konzept als ausserordentlich leistungsfähig.



Beispielsweise reagierte *o*-Allyloxybenzaldehyd **2**, R=H<sup>(3)</sup> mit *N*-Methyl-hydroxylamin in siedendem Toluol unter Eliminierung von Wasser<sup>(\*)</sup> zu dem Benzopyrano[4,3-*c*]isoxazol **4a**, das als einziges Produkt isoliert werden konnte (s. Tabelle I).



(\*) Das Reaktionsgemisch wurde 5 Stunden unter Rückfluss gekocht, wobei man das Kondensat durch Molekularsieb leitete.

TABELLE I

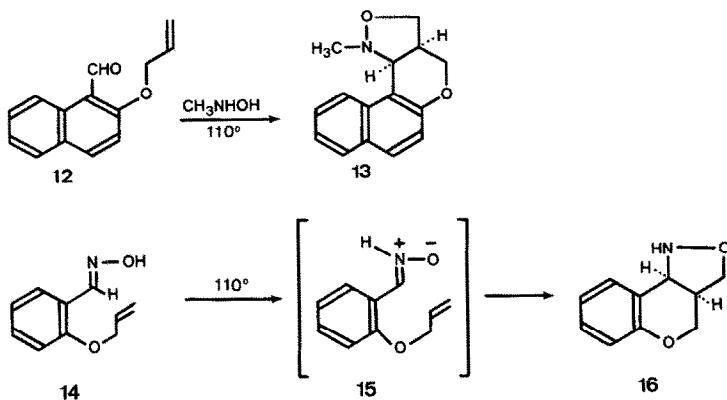
Produkt	R	R'	Ausb.	NMR <sub>CDC1<sub>3</sub></sub> : $\delta_{HA}$	Smp. °
<b>4a</b>	H	CH <sub>3</sub>	80 %	3,50(d, J=7Hz)	(HCl) 184-5
<b>4b</b>	H	iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	77 %	4,25(d, J=7Hz)	69-70
<b>4c</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	75 %	3,06(s)	(HCl) 195
<b>4d</b>	Br	CH <sub>3</sub>	75 %	3,81(s)	74-5
<b>4e</b>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	64 %	3,91(s)	85-6
<b>7</b>	-	-	26 %	3,76(dd, J <sub>AB</sub> =6Hz J <sub>AC</sub> <1Hz)	Oel

Unter diesen Bedingungen ging offenbar das primär gebildete Nitron **3**, R=H, R'=CH<sub>3</sub> eine regio- und stereospezifische intramolekulare Cycloaddition ein. Das Produkt **4a**, dessen cis-Verknüpfung durch die im NMR-Spektrum ersichtliche Aufspaltung von H<sub>A</sub> mit J=7Hz (\*\*\*) belegt wird, liess sich mit Pd/H<sub>2</sub> in Eisessig zu dem auf unabhängigem Weg synthetisierten Alkohol **5** hydrogenolysieren. Dadurch ist die Orientierung der Cycloaddition eindeutig sichergestellt.

Auf analoge Weise wurden die leicht zugänglichen o-Formylphenyläther **2**, R=CH<sub>3</sub> und **2**, R=Br unter Beibehaltung der Additionsrichtung zum Dimethylisoxazolidin **4c** bzw. zu dem Bromid **4d** umgesetzt. Dagegen isomerisierte das aus dem Nitron **6** zugängliche Nitron **3**, R=COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R'=CH<sub>3</sub> nicht nur zum cis-anellierten Ester **4e** sondern auch unter Umkehr der Additionsrichtung zum überbrückten Ester **7**. Die cis-Konfiguration des Dimethylisoxazolidins **4c** wurde NMR-spektroskopisch durch Messung des Overhauser-Effektes bestimmt: Einstrahlung bei der dem H<sub>A</sub> entsprechenden Feldstärke  $\delta=3,06\text{ppm}$  erhöht die Intensität des C-3a-Methyl-Signals um  $10 \pm 1\%$ . Dieser Befund gestattete auch die konfigurative Zuordnung des Esters **4e** der sich durch sukzessive Behandlung mit 1. LiAlH<sub>4</sub>, 2. TsCl/Pyridin, 3. LiAlH<sub>4</sub> in das Dimethylisoxazolidin **4c** überführen liess. Im Einklang mit der cis-Verknüpfung der Produkte **4** steht der ausgeprägte Einfluss der C-3a-Substituenten auf die  $\delta_{HA}$ -Werte (siehe Tabelle I)

Die Variationsfähigkeit des Reaktionsprinzips bezüglich des eingesetzten Hydroxylamins bzw. des aromatischen Ringes wird durch die Beispiele **2**, R=H **4b** und **12** **13** (Smp. 123° Ausbeute 79 %) illustriert.

(\*\*) vgl. die trans-Kopplung J<sub>AB</sub> des Produktes **26** (Tabelle III)



Ein ähnlicher Mechanismus gilt vermutlich für die in siedendem Toluol erfolgte Isomerisierung von *o*-Allyloxybenzaldoxim **14** zum Isoxazolidin **16** (Sdp. 126° (Bad)/0.01 Torr, Ausbeute berechnet auf umgesetztes Ausgangsmaterial<sup>(\*\*\*)</sup>: 40 %), welches sich mit Methyljodid/*N*-Aethyl-diisopropylamin in das *N*-Methylderivat **4a** überführen lässt. Dabei ist offenbar dem eigentlichen Cycloadditionsschritt (**15**  $\rightarrow$  **16**) eine prototrope Verschiebung<sup>(4)</sup> (**14**  $\rightarrow$  **15**) vorgelagert.

Die Flexibilität des Synthesekonzepts bezüglich der Natur des Heteroatoms im Ring B, sowie der Grösse dieses Ringes liess sich anhand der Umsetzungen **17**  $\rightarrow$  **18**, **19**  $\rightarrow$  **20** und **21**<sup>(\*\*\*\*)</sup>, **22** + **23** demonstrieren (siehe Tabelle II).

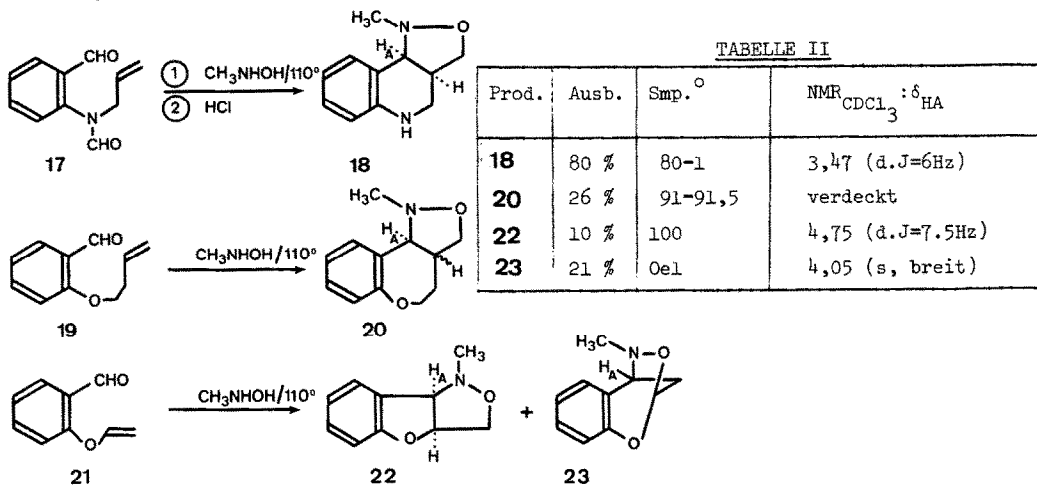


TABELLE II

Prod.	Ausb.	Smp. °	NMR <sub>CDCl<sub>3</sub></sub> : δ <sub>HA</sub>
<b>18</b>	80 %	80-1	3,47 (d, J=6Hz)
<b>20</b>	26 %	91-91,5	verdeckt
<b>22</b>	10 %	100	4,75 (d, J=7.5Hz)
<b>23</b>	21 %	0el	4,05 (s, breit)

Auffallend ist jedoch im letzteren Fall die überwiegende Bildung des 2,4-Methano-1,3,4-benzodioxazepins **23**, die dem Einfluss des Aether-Sauerstoffs auf die Additionsrichtung zuzuschreiben sein dürfte.

(\*\*\*) Umsatz: 20 % nach 20 Stunden

(\*\*\*\*) Hergestellt durch Umsatz von Salicylaldehyd mit Divinylquecksilber<sup>(5)</sup> (20 Std. 120°)

Cyclische Olefine können gleichfalls intramolekulare Nitron-Additionen eingehen: Beispielsweise führt der leicht zugängliche Cyclohexenyläther **24** in einem Reaktionsschritt zu den epimeren Xantheno[9,1-cd]isoxazolen **25** und **26** (\*\*\*\*\*) deren relative Konfiguration aus NMR-Messungen (siehe Tabelle III) hervorgeht. Im Gegensatz dazu liefert das all-cis-Isoxazolo[5,4,3-kl]acridin **28** als einziges Produkt der Reaktion.

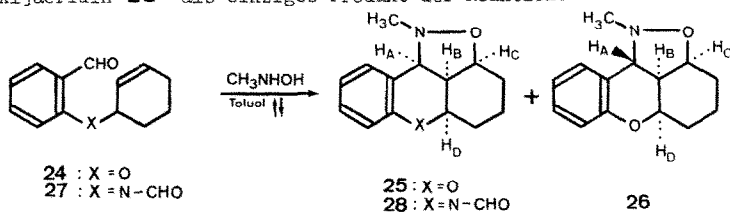


TABELLE III

Prod.	Ausb.	Smp. °	J <sub>AB</sub>	J <sub>BC</sub>	J <sub>BD</sub>
<b>25</b>	51 %	88-90	9Hz	5 od. 7Hz	5 od. 7Hz
<b>26</b>	17 %	115-7	12Hz	7Hz	7Hz
<b>28</b>	64 %	147-9	9,5Hz	7,5Hz	7,5Hz

Alle hier beschriebenen Verbindungen sind durch Elementaranalysen, IR- und NMR-Spektren charakterisiert, wobei die Aussagekraft der letzteren Methode durch Doppelresonanzversuche optimiert wurde.

## LITERATUR

- (1) a) R.Huisgen, *Angew.Chem.* **75**(1963) 604; *Angew.Chem. internat.Edit.* **2**(1963) 565  
 b) J.Hamer and A.Macaluso, *Chem.Rev.* **64**(1964) 473  
 c) G.R.Delpierre and M.Lamchen, *Quart.Rev.* **19**(1965) 329  
 d) R.R.Fraser and Y.S.Liu, *Can.J.Chem.* **46**(1968) 801  
 e) R.Huisgen, R.Grashey, H.Hauck, H.Seidl, *Chem.Ber.* **101**(1968) 2548, *Chem.Ber.* **102**(1969) 736  
 f) R.Huisgen, H.Seidl, J.Brünig, *Chem.Ber.* **102**(1969) 1102
- (2) a) N.A.Le Bel, M.E.Post and J.J.Whang, *JACS* **86**(1964) 3759  
 b) W.C.Lumma Jr., *JACS* **91**(1969) 2820
- (3) L.Claisen und O.Eisleb, *Ann.* **401**(1913) 95
- (4) Intermolekulare Oxim-Olefin-Additionen sind neulich beschrieben worden: vgl. A.Lablache-Combiar et M.L.Villaume, *TH* **24**(1968) 6951
- (5) D.J.Foster and E.Tobler, *JACS* **83**(1961) 851

(\*\*\*\*\*) Die isolierten Stereoisomeren **25** und **26** sind unter den Bedingungen ihrer Entstehung (siedendes Toluol) nicht ineinander überföhrbar.