

UEBER DIE STEREOCHEMIE INTRAMOLEKULARER NITRON-OLEFIN-ADDITIONEN

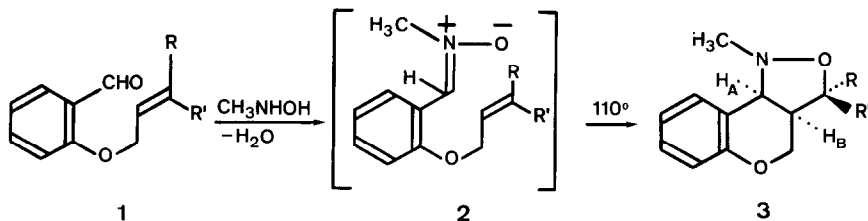
Wolfgang Oppolzer und Hans Peter Weber

Pharmazeutisch-Chemische Forschungslaboratorien, Sandoz AG, Basel

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

Synchrone thermische Nitron-Olefin-Additionen sollten als [4+2]-Cycloadditionen nach dem Prinzip der Erhaltung der Orbitalsymmetrie⁽¹⁾ suprafacial bezüglich beider Komponenten verlaufen. Es schien nun reizvoll, die daraus resultierenden stereochemischen Konsequenzen an Hand des in der voranstehenden Arbeit beschriebenen intramolekularen Modells zu überprüfen.

Die aus den entsprechenden 3-substituierten trans-Allylhalogeniden zugänglichen trans-Olefine **1b** - **1e** reagieren mit N-Methylhydroxylamin in siedendem Toluol stereospezifisch zu den Benzopyrano[4,3-c]-isoxazolen **3b** - **3e** (siehe Tabelle I). Unter analogen Reaktionsbedingungen ergibt das rohe cis-Olefin⁽²⁾ (neben geringen Mengen von **3b**) das zu **3b** epimere Isoxazolidin **3f**.



1a : R=H, R'=H

1b : R=CH₃, R'=H

1c : R=C₆H₅, R'=H

1d : R=COOMe, R'=H

1e : R=CH₂Cl, R'=H

1f : R=H, R'=CH₃

Tabelle I

Prod.	R	R'	Ausb.	J _{AB}	J _{BD}	J _{BC}	Fp ^o
3a	H _C	H _D	80 %	7Hz	4Hz	8Hz	HCl 184-5
3b	CH ₃	H _D	70 %	7Hz	4,5Hz	-	hml*100
3c	C ₆ H ₅	H _D	75 %	7,5Hz	5Hz	-	108-9
3d	COOMe	H _D	80 %	6Hz	4Hz	-	69-69,5
3e	CH ₂ Cl	H _D	89 %	5,5Hz	3,5Hz	-	77-77,5
3f	H _C	CH ₃	46 %	6Hz	-	6,5Hz	hml* 105

*hml = Hydrogenmaleinat

Die relative Konfiguration der Produkte **3** an den Zentren 3 und 3a geht aus den NMR-Spektren hervor; die signifikant grössere Kopplung J_{BD} entspricht der trans-Konfiguration und die kleinere Kopplung J_{AB} der cis-Anordnung von H_B und H_C . Diese Resultate sind in Uebereinstimmung mit dem postulierten Mechanismus einer synchronen intramolekularen $[4_s+2_s]$ Cycloaddition der intermediären Nitrone **2**. Ungeachtet der sterischen Verhältnisse im Ausgangsmaterial weisen die Reaktionsprodukte die gleiche Verknüpfung der Ringe B und C auf. Die cis-Natur dieser Verknüpfung wird durch die J_{AB} -Werte der Tabelle I belegt. Im Vergleich zu analogen Nitrogen-Olefin-Additionen bedingt offensichtlich die hier vorliegende Anordnung der Reaktionspartner eine wesentlich strengere sterische Kontrolle auf die Ausbildung aller drei Chiralitätszentren. Zur Ueberprüfung der Konfigurationszuteilung wurde eine Röntgenstrukturanalyse des Chlor-methylderivates **3e** durchgeführt.

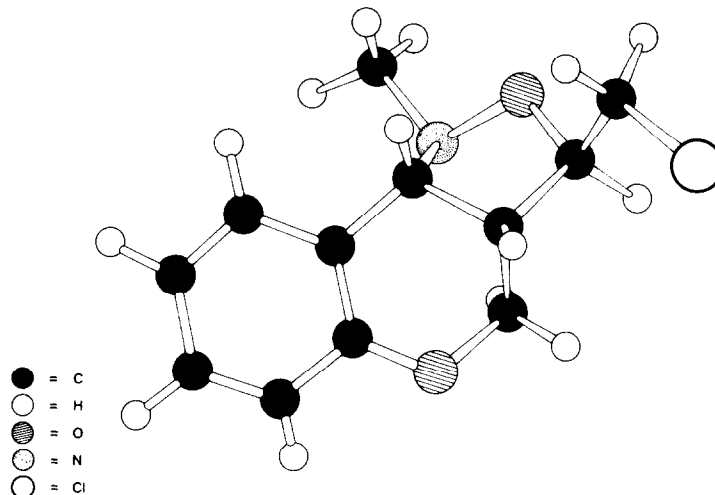


Fig. 1: Konformation der Molekel **3e** im kristallinen Zustand

Aus der Abbildung ist ersichtlich, dass die Wasserstoffe am C-3a und am C-9b sowie die CH_2Cl -Gruppe am C-3 auf der gleichen Seite des Ringsystems liegen. Wie die Torsionswinkel (s. Fig. 2) angeben, liegt der B-Ring in der 'Twist'-Konformation vor, d.h. C-3a liegt ebenso tief unter der Benzolringebene, wie C-4 darüber (0.4 Å).

Kristallographische Daten: $C_{12}H_{14}O_2NCl$, $M = 239,7$, kristallisiert in der orthorhombischen Raumgruppe Pbca, Nr. 61. Zelldimensionen: $a = 27.62$, $b = 10.87$, $c = 7.87$ Å (alle ± 0.01 Å), Volumen $V = 2335$ Å³. Die für $Z = 8$ Formeleinheiten pro Zelle berechnete Dichte von 1.36 g/cm³ stimmt mit der experimentellen Dichte überein.

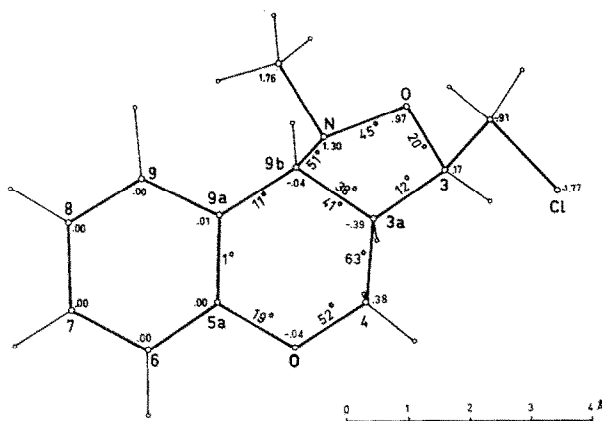


Fig. 2: Projektion der Molekel **3e** auf die LS-Ebene durch den Benzolring. Die kleinen Zahlen bei den Atompositionen geben den Abstand der Atome von der Ebene an (e.s.d. 0.01 Å). Die Zahlen über den Bindungen geben die Torsionswinkel in den Ringen an (e.s.d. 1.2°).

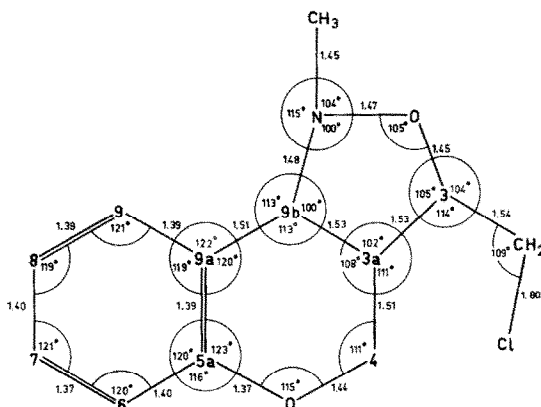


Fig. 3: Bindungslängen und -winkel der Molekel **3e** (e.s.d. Bindungen 0.01 Å, e.s.d. Bindungswinkel 0.6°).

Die Intensitäten von 1700 unabhängigen Reflexen ($\sin\theta/\lambda \approx 0.58$) wurden auf einem Linearen Diffraktometer mit Y/Zr-'balanced' Filterpaaren gemessen, wovon 1007 Reflexe eine signifikante Intensität aufwiesen.

Die Lösung der zentrosymmetrischen Struktur gelang nach der symbolischen Additionsmethode⁽³⁾. In der ersten E-Fouriersynthese, gerechnet mit 383 normalisierten Struktur Faktoren ($|E| > 1.2$) war die gesamte Struktur erkennbar. Nach einer Kleinste-Quadrateverfeinerung der Atomparameter aller Nichtwasserstoffatome wurde eine Differenz-Fourier-Synthese gerechnet, in der alle 14

Wasserstoffpositionen gefunden wurden. Durch weitere Verfeinerung der Struktur, wobei die Nichtwasserstoffatome anisotrop, die Wasserstoffatome isotrop behandelt wurden, fiel der R-Faktor schliesslich auf 0.055 (1007 Reflexe eingeschlossen, 200 Atomparameter und ein Massstabfaktor). Die aus der Verfeinerung hervorgehenden Standardabweichungen der Atompositionen betragen im Mittel für C, N und O, 0.007 Å, für H, 0.06 Å und für Cl, 0.002 Å⁽⁴⁾.

Die vorliegende Röntgenstrukturanalyse bestätigt die Interpretation der NMR-Daten und belegt eindeutig die von der Theorie geforderte Erhaltung der olefinischen Konfiguration im Laufe der Addition von Nitronen⁽¹⁾. Für intermolekulare Nitron-Additionen an Maleinsäure- und Fumarsäure-dimethylester wurde nach Abschluss unserer Versuche von R.Huisgen und Mitarb.⁽⁵⁾ ein ähnlicher aus NMR-Daten abgeleiteter Befund mitgeteilt.

Literatur

- (1) a) A.Eckel, R.Huisgen, R.Sustmann, G.Wallbillich, D.Grashey und E.Spindler, Chem.Ber.100 (1967) 2192
b) R.B.Woodward und R.Hoffmann, Angew.Chemie 81(1969) 797
- (2) Hergestellt durch katalytische Hydrierung des o-2-Butinyloxybenzaldehyds mit Pd/C.
- (3) J.Karle und I.Karle, Acta Cryst. 21(1966) 849
- (4) Eine Liste der beobachteten und berechneten Strukturparameter sowie eine Liste der Atomparameter wird auf Wunsch zugesandt (HPW).
- (5) R.Huisgen, H.Hauck, R.Grashey und H.Seidl, Chem.Ser.102(1969) 736