

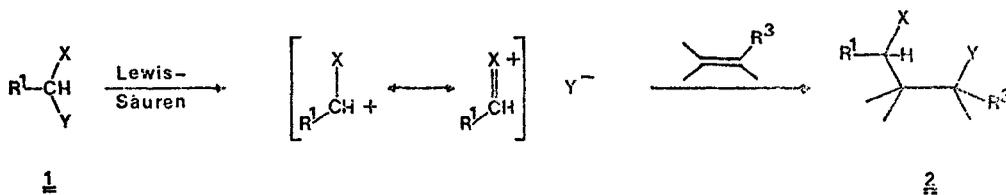
SYNTHESE SIEBENGLIEDRIGER HETEROCYCLEN DURCH 1,5-DIPOLARE CYCLOADDITIONEN.
PERHYDRO-1,4-OXAZEPINE

Herfried Griengl* und Anton Bleikolm
Institut für Organische Chemie und Organisch-chemische Technologie
Technische Hochschule in Graz, Österreich

(Received in Germany 2 May 1975; received in UK for publication 6 May 1975)

Cycloadditionen stellen ein wichtiges synthetisches Prinzip zum Aufbau carbocyclischer und heterocyclischer Ringsysteme dar¹. Nur vereinzelt sind jedoch [5+2]-Cycloadditionen zum Aufbau von Siebenring-Heterocyclen beschrieben worden².

Acetale, α -Aminoäther und 1,1-Diamine bzw. ihre Derivate addieren an Mehrfachbindungen, meist in Gegenwart saurer Katalysatoren (Schema 1).

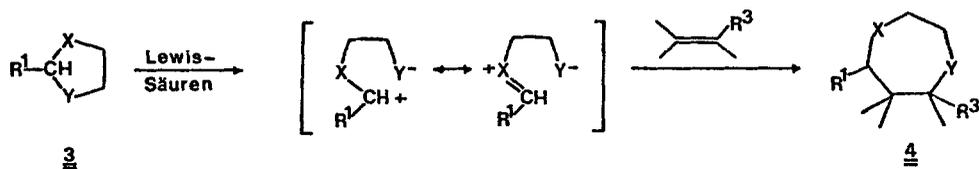


	X	Y	R ² a	R ³ a	Literatur
a	OR ²	OR ²	A, AC	A, OA, Ph	3
b	OR ²	Hal	A, AC	A, OA, HA, Ph	3c, 4
c	NR ²	OR ²	A	OA, Ph	3c, 5
d	NR ² H	OR ⁴ b	AC	A, OA, Ph	6
e	NR ² H	NR ¹ H	AC	Ph	6, 7
f	NR ₂ ²	Hal	A	OA	8
g	NR ₂ ²	SR ²	A	OA	9

^aA = Alkyl, AC = Acyl; ^bR⁴ = H, Alkyl; R¹ = A, Ph

Schema 1. Umsetzungen von Aldehydderivaten mit ungesättigten Substraten.

Sind X und Y von Schema 1 durch eine Äthylengruppe verbunden, so ergibt sich das allgemeine Reaktionsprinzip einer 1,5-dipolaren Cycloaddition.

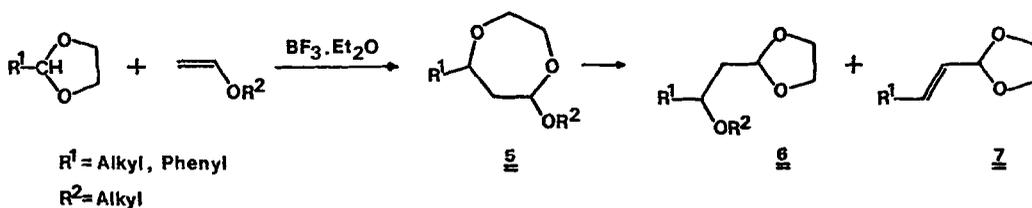


	X	Y	R ² a	R ³ a
<u>3a</u>	O	O	-	OA
<u>3b</u>	O	NR ²	A, Ph	OA, Ph
<u>3c</u>	NR ²	NR ²	A	OA
<u>3d</u>	NR ²	S	A	OA

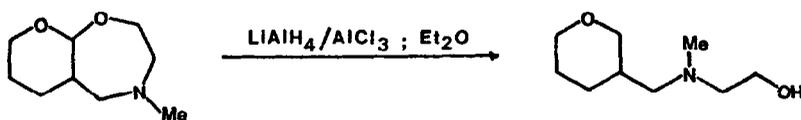
^aA = Alkyl; R¹ = Alkyl, Ph

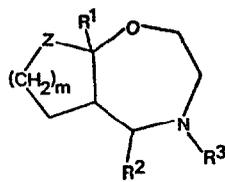
Schema 2. 1,5-Dipolare Cycloaddition.

Es überrascht, daß unseres Wissens die präparative Bedeutung dieses synthetischen Verfahrens noch nicht erkannt wurde. Als einziges Beispiel sind Umsetzungen von an C-2 substituierten 1,3-Dioxolanen mit Vinyläthern beschrieben^{3c,10}, wobei das Cycloaddukt 5 schwer faßbar ist und je nach den Reaktionsbedingungen in 6 und 7 übergeht.



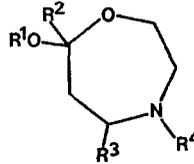
Setzt man Enoläther hingegen mit 1,3-Oxazolidinen 3b in Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Lewis-Säuren wie Zinkchlorid oder Bortrifluorid-diäthylätherat bei Temperaturen zwischen 25° und 80° und Reaktionszeiten zwischen 1 h und 72 h um, so sind auf einfachem Weg die Perhydro-1,4-oxazepine 8 und 9 in guten Ausbeuten zugänglich (Tabelle 1). Die spektralen Daten und Elementaranalysen entsprechen den angegebenen Strukturen. Eine Öffnung des Oxazepinrings gelingt mit Lithiumaluminiumhydrid/Aluminiumchlorid.





	m	Z	R ¹	R ²	R ³	Ausb. (%)
a	2	-O-	H	H	Me	60
b	2	-O-	H	H	CH ₂ Ph	71
c	2	-O-	H	Ph	Me	27
d	2	-O-	H	H	Ph	57
e	2	-O-	H	<i>i</i> -Pr	Me	20
f	1	-O-	Me	H	Me	50
g	1	-O-	Me	H	CH ₂ Ph	75
h	2	CH ₂	OMe	H	Me	55
i	2	CH ₂	OMe	H	CH ₂ Ph	68

8



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ausb. (%)
a	Et	H	H	CH ₂ Ph	60
b	<i>n</i> -Bu	H	H	CH ₂ Ph	80
c	<i>n</i> -Bu	H	Ph	Me	24
d	Me	Me	H	CH ₂ Ph	80
e	Me	Me	H	CH ₃	55
f	Me	Me	H	Ph	45
g	Me	Ph	H	Me	41
h	CH ₂ CH ₂ Cl	H	H	CH ₂ Ph	54

9

Tabelle 1. Perhydro-1,4-oxazepine aus der Umsetzung von Enoläthern mit 1,3-Oxazolidinen.

Sind aufgrund der Struktur Diastereomere möglich, wird ein Stereoemengemisch gebildet, wobei das Isomere mit cis-Ringverknüpfung überwiegt. Bei Umsetzungen mit Zinkchlorid bleibt das Stereoemerenverhältnis im Verlauf der gesamten Reaktion konstant, mit Bortrifluorid-diäthylätherat erfolgt hingegen Äquilibrierung. Diese wurde an 8a bis zu einem cis:trans-Verhältnis von 1:1 verfolgt.

In analoger Weise geben 1,3-Imidazolidine 3c mit Enoläthern die Perhydro-1,4-diazepine 4c^{5b}, 1,3-Thiazolidine die Perhydro-1,4-thiazepine 4d⁹.

Untersuchungen über Anwendungsbreite und Mechanismus 1,5-dipolarer Cycloadditionen sind im Gange.

4-Benzyl-perhydropyrano [3,2-f]-1,4-oxazepin 8b

Zu einer Lösung von 16.3g (0.1 Mol) 3-Benzyl-1,3-oxazolidin in 20 ml absol. DMSO gibt man unter Eiskühlung 13.6g (0.1 Mol) wasserfreies ZnCl₂, rührt bis zur vollständigen Lösung, versetzt mit 10.1g (0.12 Mol) 3,4-Dihydro-2H-pyran

und hält 17 h bei 50°. Zur Aufarbeitung gießt man in 250 ml 2 N wäsr. Natronlauge und extrahiert 3 mal mit insgesamt 200 ml Diäthyläther. Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. gibt 17.6g (71%) 8b (cis:trans 4:1), Umkristallisation aus Methanol/äther 14.1g cis-8b, Schmp. 76,5°.

Dank: Dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Österreich danken wir für finanzielle Unterstützung im Rahmen des Projekts 2133, Herrn Prof.Dr.H.Weidmann für sein Interesse und die Förderung der vorliegenden Arbeit.

LITERATUR

1. R.Huisgen, Angew.Chem. 80, 329 (1968).
2. a) R.A.Donia, J.A.Shotton, L.O.Bentz und G.E.P.Smith, Jr., J.Org.Chem. 14, 952 (1949); b) W.Ried und R.Dietrich, Liebigs Ann.Chem. 666, 113 (1963); c) B.M.Mikhailov und L.S.Povarov, Zh.Obshch.Khim. 32, 446 (1962) [C.A.58, 514 h (1963)].
3. a) H.Meerwein in Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl. Bd. VI/3, S. 288, Thieme, Stuttgart 1965, und dort zitierte Lit.; b) Farbenfabriken Bayer AG (Erf. R.Merten), D.B.P. 1 115 458 (25. Mai 1960) [C.1963, 11092]; c) I.Tabushi, K.Fujita und R.Oda, J.Org.Chem. 35, 2376 (1970).
4. a) H.Groß und E.Höft, Angew.Chem. 79, 358 (1967); b) R.Oda, K.Fujita und I.Tabushi, Nippon Kagaku Zasshi 87, 756 (1966) [C.A.65, 15181 (1966)].
5. a) R.Oda, K.Teramura, S.Tanimoto, M.Nomura, H.Suda und K.Matsuda, Bull. Inst.Chem.Res.Kyoto Univ. 32, 117 (1955) [C.1958, 12938]; R.Oda, M.Nomura, S.Tanimoto und I.Nishimura, ibid. 34, 224 (1956) [C.1959, 1733]; b) H.Griengl und A.Bleikolm, unveröffentlicht; c) H.Hellmann und G.Opitz, α -Aminoalkylierung, S. 90, Verlag Chemie, Weinheim 1960.
6. H.E.Zaugg, Synthesis 1970, 49.
7. R.Merten und G.Müller, Angew.Chem. 74, 866 (1962).
8. H.Böhme und P.Wagner, Chem.Ber. 102, 2651 (1969).
9. H.Griengl und H.Wipfler, unveröffentlicht.
10. Badische Anilin- & Soda-Fabrik AG (Erf. H.Pommer), D.B.P. 1 031 301 (4. Juni 1958) [C.A.54, 22712 (1960)].
11. S.A.Vartanyan, A.O.Tosunyan und L.G.Mesropyan, Zh.Obshch.Khim. 32, 3707 (1962) [C.A.58, 12401 (1961)].