

DER EFFEKT DER N-TERT-BUTYLGRUPPE BEI DER CYCLOADDITION VON NITRONEN UND
DER REAKTION VON HYDROXYLAMINEN MIT PROPIOLSÄUREMETHYLESTER

Hans Günter Aurich*, Hans-Peter Kesselheim und Michael Schmidt

Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg,

D-3550 Marburg, BR Deutschland

Summary: Reaction of methyl propiolate (2) with tert-butylhydroxylamine (1b) yields compounds 6 and 7. The regioselectivity of the 1,3-dipolar cycloaddition of nitrones 8 with 2 is reversed changing the N-alkyl-group from methyl to tert-butyl.

Durch Addition von N-Alkyhydroxylaminen an acceptor-substituierte Alkine entstehen in der Regel über die primär gebildeten Vinylhydroxylamine Nitrone¹⁾. Diese erleiden jedoch häufig Folgereaktionen. So können die Nitrone mit überschüssigem Alkin eine 1,3-dipolare Cycloaddition eingehen. Winterfeldt und Mitarbeiter erhielten bei der Umsetzung von N-Methylhydroxylamin (1a) mit Propiolsäuremethylester (2) das 1:2-Addukt 4^{1b)}. Dabei stellt der zweite Teilschritt der Reaktion, die Bildung von 4 aus 3 und 2, ein besonders eindrucksvolles Beispiel einer regiospezifisch verlaufenden 1,3-dipolaren Cycloaddition dar. Padwa und Mitarbeiter diskutierten jedoch kürzlich für diese Reaktion einen anderen Mechanismus²⁾. Sie erwarteten auch für die Cycloaddition von 2 an 3 das Entstehen der beiden möglichen Regioisomeren, weil bei der Umsetzung von N-Methyl- α -phenylnitron mit 2 ein Gemisch der Regioisomeren mit der Estergruppe in 4- bzw. 5-Stellung erhalten wurde³⁾. Dieses Argument ist jedoch nicht stichhaltig. Elektronenreiche Nitrone bilden nämlich mit 2 ausschließlich das 4-methoxycarbonylsubstituierte Cycloaddukt⁴⁾, und von Padwa und Mitarbeitern selbst wurde später bei der Cycloaddition eines Allens eine Umkehrung der Regiospezifität beim Übergang vom N-Methyl- zum N-tert-Butyl-Substituenten des Nitrons beobachtet⁵⁾. Daraus wird der Schluß gezogen, daß das Erkennen der Bedeutung sterischer Faktoren bei der Kontrolle der Regiochemie von Nitron-Cycloadditionen weitere Untersuchungen verwandter Systeme herausfordere⁵⁾. Wir möchten hier über entsprechende Ergebnisse bei Umsetzungen mit Propiolsäuremethylester (2) berichten. Wir fanden, daß einerseits die Regioselektivität bei der 1,3-dipolaren Cycloaddition der N-Alkylnitronen 8 mit 2 in ganz entscheidender Weise von der Größe des Alkylsubstituenten beeinflusst wird und daß andererseits beim Übergang vom Methylhydroxylamin zum tert-Butylhydroxylamin die Reaktion mit 2 einen ganz anderen Verlauf nimmt.

So entstand bei der Umsetzung von tert-Butylhydroxylamin (1b) mit 2 in Diethylether nach etwa 12 h als Hauptprodukt die Verbindung 7 in 77%iger Ausbeute, daneben wurde 6 in 5-10% Ausbeute isoliert. Unter den gleichen Bedingungen erhielten wir dagegen mit Methylhydroxylamin das bereits charakterisierte Produkt 4^{1b,2)}, dessen Struktur noch zusätzlich durch die ¹³C-NMR-Daten

bestätigt wird (C-3: 66.9 ppm (d, $J = 145.9$ Hz), C-4: 106.8 ppm (s), C-5: 153.2 ppm (d, $J = 196.3$ Hz)). Die Strukturen von 6 und 7 wurden mit Hilfe der Elementaranalysen und der NMR-Spektren (s. Tab. 1) ermittelt.

Tab. 1. Charakteristische NMR-Daten von 6 und 7 (δ in ppm; J in Hz)

$^1\text{H-NMR}$	H-7	H-6	H-3	$^{13}\text{C-NMR}$	C-3	C-4	C-5
<u>6</u>	6.61(d,16)	7.73(d,16)	8.13(s)	144.1(d,185)	96.6(s)	167.6(s) ^a	
<u>7</u>	2.93(d,7)	3.15(t,7)	7.90(s)	147.1(d,185)	102.8(s)	170.7(s)	

^a oder 168.1 - eindeutige Zuordnung zu C-5 und Ester-CO nicht möglich

Für die Bildung von 6 und 7 wird der in Schema 1 skizzierte Weg B angenommen. Entscheidender Unterschied zur Reaktion mit 1a (Weg A) ist der Ringschluß des intermediär gebildeten Nitrons 3 zum Isoxazolinon 5. Für diese Reaktion gibt es einen Präzedenzfall. Bei der Umsetzung von 1b mit Phenylpropionsäureethylester wurde das entsprechende 3-Phenylisoxazolinon erhalten^{1c)}. 5 dürfte infolge der wenigstens annähernd planaren Enaminoxyl-Gruppierung stark nucleophil sein und sich daher leicht an 2 unter Bildung von 6, bzw. an dieses zum Produkt 7 addieren können. Andere Möglichkeiten der Bildung von 6 und 7 sind nicht gänzlich auszuschließen.

Da die nicht isolierbare Zwischenstufe 3 auch auf anderem Wege nicht zugänglich war, haben wir in einer Modellreaktion die Nitrone 8a-d⁶⁾ mit 2 in Diethylether umgesetzt (Schema 2) und die Regiochemie der entstandenen Produkte 9 und 10 NMR-spektroskopisch untersucht (Tab. 2).

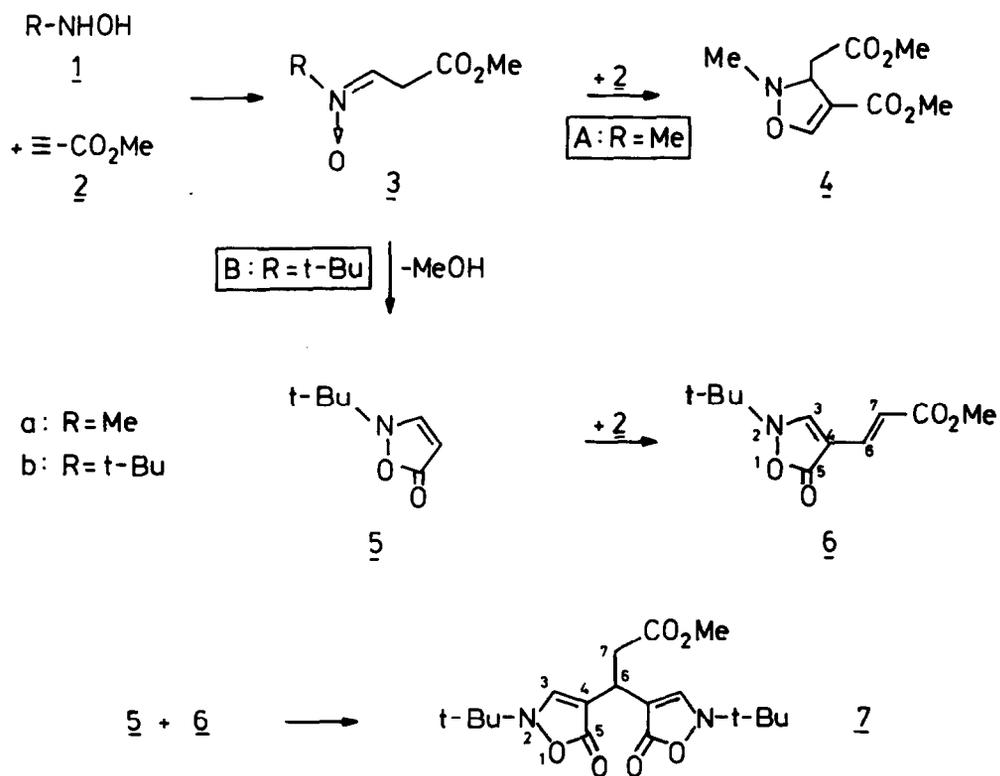
Tab. 2. Produktverhältnis 9/10 und charakteristische ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten

R	<u>9:10</u> ^a	<u>9</u>	H-5 ^b	C-4 ^b	C-5 ^c	<u>10</u>	H-4 ^d	C-4 ^e	C-5 ^b
a Me	9:1	7.3	108.4	152.3	5.7	109.9	144.5		
b Et	9:1	7.5	108.5	152.6	5.8	110.0	144.8		
c i-Pr	5:5	7.4	108.6	152.9	5.8	110.3	145.0		
d t-Bu	3:7	7.4	108.8	153.3	5.8	110.5	145.3		

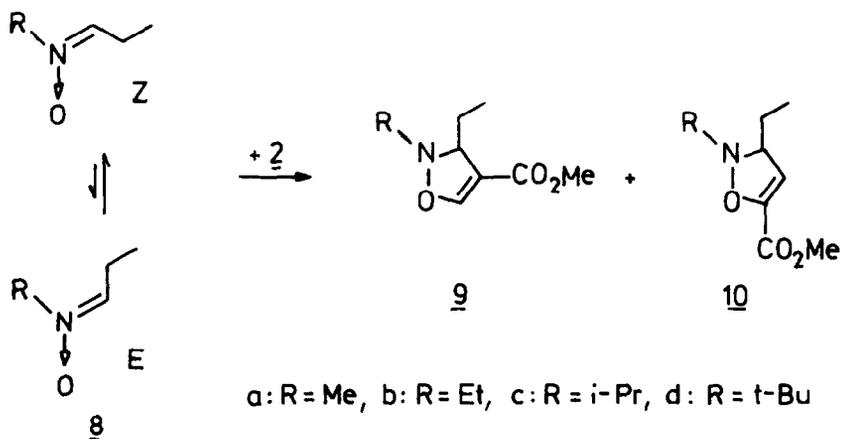
^a bestimmt aus den relativen Intensitäten der Signale für H-5 und H-4; ^b s;

^c d, $J = 190-195$ Hz; ^d d, $J = 2.9-3.1$ Hz; ^e d, $J = 175-180$ Hz

Dabei zeigt sich ein Wechsel in der Regioselektivität. Während mit den Nitronen 8a und b (R = Me und Et) das 4-substituierte Isoxazolin 9 deutlich überwiegt, wird mit 8d (R = t-Bu) das 5-substituierte 10 zum Hauptprodukt. Dieses



Schema 1



Schema 2

Ergebnis läßt sich auf der Basis bisheriger Untersuchungen zur Regioselektivität bei der 1.3-dipolaren Cycloaddition⁷⁾ folgendermaßen erklären: Bei der Reaktion von Nitronen mit Dipolarophilen entsteht immer dann bevorzugt das 4-substituierte Produkt, wenn die Wechselwirkung HOMO(Nitron)-LUMO(Dipolarophil) die entscheidende ist. Das ist sicher bei der Reaktion von 8a und b mit 2 der Fall. Es ist wenig wahrscheinlich, daß sich mit 8d die elektronischen Verhältnisse umkehren. Vielmehr wird hier der sterische Effekt der tert-Butylgruppe zum bestimmenden Faktor, indem er die Bildung von 9d stärker behindert und damit 10d begünstigt. Möglicherweise ist dieser sterische Effekt im wesentlichen dadurch bedingt, daß sich mit kleineren N-Alkylsubstituenten die reaktivere E-Form des Nitrons 8 im Gleichgewicht mit der Z-Form ausbilden kann, was mit R = t-Bu nicht mehr möglich sein dürfte. Auf jeden Fall ist mit dem Übergang vom N-Methyl- zum N-tert-Butyl-Substituenten von Nitronen eine Erhöhung der Aktivierungsbarriere für die 1.3-dipolare Cycloaddition mit Propiolsäuremethyl-ester 2 verbunden. Dies führt dazu, daß bei der Umsetzung von 1b mit 2 für das intermediär gebildete Nitron 3 (R = t-Bu) nicht mehr die intermolekulare Reaktion mit einem zweiten Molekül 2 (Weg A) sondern der Ringschluß zu 5 und dessen weitere Umwandlung in 6 und 7 (Weg B) der energetisch günstigste Reaktionsweg ist. Weitere Untersuchungen zu diesem Problem sind im Gange.

Experimentelle Daten: Umsetzung von 10 mmol 1 und 20 mmol 2 in 30 ml Et₂O bei RT - 6: Schmp. 133-134°C nach Sublimation bei 0.1 Torr; IR (C=O): 1720, 1690 cm⁻¹; C₁₁H₁₅NO₄ Ber. C 58.65 H 6.71 N 6.22 Gef. C 58.67 H 6.41 N 6.13 - 7: Schmp. 127-128°C (aus Et₂O); IR (C=O) 1745, 1730 cm⁻¹; C₁₈H₂₆N₂O₆ Ber. C 59.00 H 7.15 N 7.65 Gef. C 58.86 H 7.13 N 7.78

Je 10 mmol 2 und 8 wurden 12 h bei RT umgesetzt. Nach Entfernen von Et₂O wurden nicht umgesetztes 2 und 8 bei 0.1 Torr und RT abdestilliert. Zurück blieben Gemische von 9 und 10 als leicht gelb gefärbte Öle, die sich nicht ohne Zersetzung trennen ließen. - 9/10a: 68% Ausb.; IR 1720 (C=O) u. 1650 cm⁻¹ (C=C); C₈H₁₃NO₃ Ber. C 56.11 H 7.60 N 8.18 Gef. C 55.43 H 7.71 N 8.25 - 9/10b: 75% Ausb.; IR 1710 (C=O) u. 1630 cm⁻¹ (C=C); MS(FD) m/z = 185 (M⁺) - 9/10c: 87% Ausb.; IR 1740/1700 (C=O) u. 1640 cm⁻¹ (C=C); MS(EI) m/z = 199 (M⁺, 24%) - 9/10d: 70% Ausb.; IR 1750/1720 (C=O) u. 1650 cm⁻¹ (C=C); MS(FD) m/z = 213 (M⁺)

Literaturhinweise

1. a) E. Winterfeldt, W. Krohn und H.-U. Stracke, Chem. Ber. 102, 2346 (1969); b) G. Schmidt, H.-U. Stracke und E. Winterfeldt, Chem. Ber. 103, 3196 (1970); c) H.G. Aurich und K. Hahn, Chem. Ber. 112, 2769 (1979)
2. A. Padwa und G.S.K. Wong, J. Org. Chem. 51, 3125 (1986)
3. H. Seidl, R. Huisgen und R. Knorr, Chem. Ber. 102, 904 (1969)
4. a) K.N. Houk, A. Bimanand, D. Mukherjee, J. Sims, Y.-M. Chang, D.C. Kaufman und L.N. Domelsmith, Heterocycles 7, 293 (1977); b) A.Z. Bimanand und K.N. Houk, Tetrahedron Lett. 24, 435 (1983)
5. A. Padwa, D.N. Kline, K.F. Koehler, M. Matzinger und M.K. Venkatraman, J. Org. Chem. 52, 3909 (1987)
6. H.G. Aurich, J. Eidel und M. Schmidt, Chem. Ber. 119, 18 (1986)
7. J. Sims und K.N. Houk, J. Am. Chem. Soc. 95, 5798 (1973); K.N. Houk, Acc. Chem. Res. 8, 361 (1975); siehe auch 4a,b und 5) und dort zit. Literatur

(Received in Germany 21 September 1987)