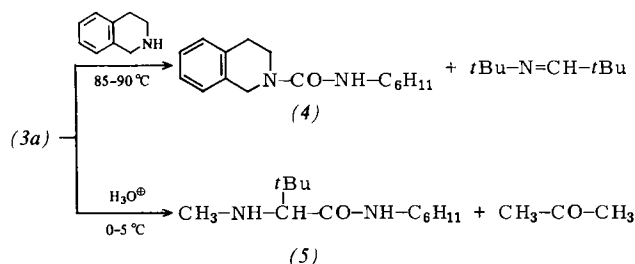


Verb. [a]	R	Fp [°C]	Ausb. [%]	IR [b] $\nu_{C=N}$ [cm ⁻¹]
(3a)	c-C ₆ H ₁₁	68	67	1758, 1748
(3b)	CH ₂ C ₆ H ₅	48	47	1757
(3c)	C ₆ H ₅	85	25	1735

[a] Korrekte CHN-Analysen. [b] Aufnahmen in KBr.

Im chemischen Verhalten der neuen Heterocyklen (3) dominieren Reaktionen, die unter O–N-Spaltung ablaufen: zum einen die für 1,2-Oxazetidine typische^[5], thermisch leicht auslösbare [2 + 2]-Cycloreversion (hier entsprechend in Isocyanat und Azomethin) – Erwärmen von (3a) mit 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin als Abfangreagens liefert den Harnstoff (4), Fp = 122–123 °C, in 90% Ausbeute –, zum anderen die protonenkatalysierte Umlagerung in Derivate von α -Aminosäuren; z. B. entsteht bei Einwirkung von verdünnter Mineralsäure auf (3a) neben Aceton das Amid (5), Fp = 135–136 °C, in 94% Ausbeute.



In dem die Konstitution (3) gleichfalls gut stützenden massenspektroskopischen Zerfallsmuster unterscheiden sich die Oxazetidine von analogen Vierringsystemen (3-Imino-1,2-diazetidine, -1-azetine, -azetidine)^[1] vor allem dadurch, daß bei ihnen ebenso wie bei 2-Iminooxetanen^[6] keine Entbindung von Isocyanid (2), sondern vorwiegend [2 + 2]-Cycloelimination (von Isocyanat und Azomethin bzw. Nitrosoalkan und Ketenimin) erfolgt.

Arbeitsvorschrift

Zur Lösung von 1.57 g (10 mmol) (1)^[7] und 1.35 g (9.5 mmol) BF₃·OEt₂ in 20 ml wasserfreiem Dichlormethan gibt man bei –40 °C unter intensivem Rühren innerhalb von 2 min eine Mischung von 1.09 g (10 mmol) Cyclohexylisocyanid (2a) und 1.01 g (10 mmol) Triethylamin in 10 ml CH₂Cl₂. Das Reaktionsgemisch wird sofort in 50 ml gesättigte NaHCO₃-Lösung gegossen und wiederholt mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Trocknen (Na₂SO₄) und Abdestillieren des Lösungsmittels kristallisiert 2,3-Di-*tert*-butyl-4-cyclohexylimino-1,2-oxazetidin (3a); Ausbeute nach Umfällen aus Aceton/Methanol/Wasser: 1.78 g (67%). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.03 (s, 3 CH₃), 1.10 (s, 3 CH₃), 1.1–1.9 (m, 5 CH₂), 3.46 (m, CH), 3.83 (s, CH). – MS (70 eV; 80 °C): M^+ (5%), [M – C₆H₁₀]⁺ (7%), [M – C₄H₉NO]⁺ (16%), [(CH₃)₂C=CHC≡NC₆H₁₁]⁺ (9%), [M – C₆H₁₁NCO]⁺ (5%), [(CH₃)₂C=N=CHC(CH₃)₃]⁺ (11%), [(CH₃)₃CCH₂C≡N]⁺ (27%), [(CH₃)₂C=CHC≡NH]⁺ (37%), [C₄H₉]⁺ (100%)^[8].

Eingegangen am 18. Juni 1979 [Z 358]

- [1] Vgl. zit. Lit. in [3] sowie K. Burger, R. Ottinger, J. Fluorine Chem. 12, 519 (1978); J. Charrier, H. Person, A. Foucaud, Tetrahedron Lett. 1979, 1381.
 [2] B. Zeeh, Synthesis 1969, 37.
 [3] D. Moderhack, M. Lorke, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1977, 831; M. Lorke, Dissertation, Technische Universität Braunschweig 1979.
 [4] Vgl. R. E. Banks, R. N. Hazeldine, D. R. Taylor, J. Chem. Soc. 1965, 5602.
 [5] L. L. Muller, J. Hamer: 1,2-Cycloaddition Reactions. Interscience, New York 1967, S. 257 ff.
 [6] L. A. Singer, G. A. Davis, J. Am. Chem. Soc. 89, 598, 941 (1967).
 [7] G. Zimmer, E. Eghtessad, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 907 (1979).
 [8] Für die Aufnahme danken wir der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH, Braunschweig-Stöckheim.

Chrom(II)-katalysierte elektrochemische Enthalogenie von β -Hydroxyhalogeniden – ein bequemer Zugang zu Desoxynucleosiden^[1]

Von Josef Wellmann und Eberhard Steckhan^[*]

Desoxynucleoside werden häufig durch katalytische Hydrierung oder durch Reduktion mit Tributylzinnhydrid aus Halogendesoxyverbindungen dargestellt. Reinheit der Produkte und Selektivität der Reduktion sind jedoch nicht immer zufriedenstellend. Wir fanden, daß die Produkte durch Chrom(II)-katalysierte elektrochemische Reduktion (indirekte Elektrolyse)^[2] in hoher Reinheit und ausgezeichneter Ausbeute entstehen.

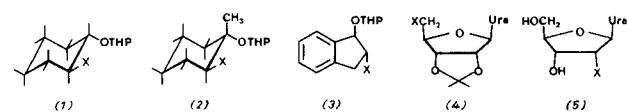
Bei der Enthalogenie aller β -Hydroxyhalogenide mit Chrom(II)-Reagentien kommt es entscheidend darauf an, die Eliminierung zum Olefin zu unterdrücken. Wie Barton et al. an Steroid-Derivaten zeigten^[3], gelingt dies mit Butanthiol als H-Donor, wenn das milde Reduktionsmittel Chrom(II)-acetat in Dimethylsulfoxid verwendet wird und die Substrate tertiäre Bromide oder Iodide sind.

Diese Methode versagte jedoch bei der Enthalogenie einfacher Testsubstrate wie 2-Bromcyclohexanol, 2-Brom-1-methylcyclohexanol und 2-Brom-1-indanol mit Chrom(II)-acetat in Dimethylsulfoxid oder in Dimethylformamid (DMF) oder mit Chrom(II)-chlorid in DMF. Neben den gewünschten Alkoholen entstanden beträchtliche Mengen an Olefinen, und selbst mit dreifacher Menge an Chrom(II)-chlorid in DMF konnten nur 25%, 30% bzw. 90% umgesetzt werden.

Um vollständigen Umsatz zu erzwingen und um die Selektivität der Reaktion zu erhöhen, verwendeten wir ein stark reduzierendes Chrom(II)-Reagens und schützten die Hydroxygruppen in den Substraten.

Tatsächlich führt die Reduktion der Tetrahydropyranylether (1a)–(3a) (Tabelle 1) mit dem sehr reaktiven Ethylen-diaminkomplex von Chrom(II)-perchlorat in DMF in Gegenwart von Butanthiol zu vollständigem Umsatz und praktisch quantitativen Ausbeuten. Diese Ergebnisse sind unabhängig davon, ob das Reagens im Überschuß verwendet wird (Molverhältnis Substrat : Reagens 1 : 2, Methode 1), oder

Tabelle 1. Enthalogenie geschützter β -Hydroxyhalogenide (1a)–(3a) und (geschützter) Halogendesoxynucleoside (4a), (5a) mit Cr(en)(ClO₄)₂ zu geschützten Alkoholen (1b)–(3b) bzw. (geschützten) Desoxynucleosiden (4b), (5b). Methode 1 und 2 siehe Text. THP = Tetrahydropyran, Ura = Uracil.



R-Halogen → R H
(1a)–(5a) (1b)–(5b)

Substrat	X	Produkt	X	Ausb. [%] [a]	
				Methode 1	Methode 2
(1a)	Br	(1b)	H [b]	100	92
(2a)	Br	(2b)	H	93	98
(3a)	Br	(3b)	H	85 [c]	81
(4a)	I	(4b)	H	—	93
(5a)	Br	(5b)	H	—	60 [d]

[a] Isolierte Ausbeute bezogen auf Substrat. [b] Abspaltung der Schutzgruppe gelingt quantitativ mit Pyridinium-*p*-toluolsulfonat [5]. [c] + 10% Inden. [d] Gesamtausbeute nach Umkristallisation über drei Stufen: 1. Einführung der Ethoxyethyletherschutzgruppe in (5a) mit Vinyläthylether; 2. Reduktion; 3. Abspaltung der Schutzgruppe aus (5b) mit HOAc (5%).

[*] Priv.-Doz. Dr. E. Steckhan, Dipl.-Chem. J. Wellmann
 Organisch-chemisches Institut der Universität
 Orléans-Ring 23, D-4400 Münster

ob man den Chrom(II)-Komplex elektrochemisch im Reaktor regeneriert (Methode 2, indirekte Elektrolyse). Bei der indirekten Elektrolyse wird jedoch das Reagens nur in katalytischen Mengen benötigt; dadurch werden nicht nur Kosten gespart, sondern es entfällt auch die Abtrennung der Produkte von großen Mengen anorganischer Salze. Die Handhabung des Reagens wird erleichtert, da das luftunempfindliche Chrom(III)-Salz verwendet werden kann.

Exemplarisch für die Synthese von 5'- und 2'-Desoxynucleosiden wurden 2',3'-O-Isopropyliden-5'-desoxy-5'-ioduridin (4a) und das als 3',5'-Di-O-ethoxyethylether geschützte 2'-Desoxy-2'-bromuridin (5a) unter den am Beispiel der THP-Ether (1a)-(3a) optimierten Bedingungen durch indirekte Elektrolyse (Methode 2) enthalogeniert. Die Ausbeute des Reduktionsschritts ist praktisch quantitativ. Aus (5a) erhält man über drei Stufen (siehe Tabelle 1) eine Rohausbeute von 95% (5b), jedoch nur 60% kristallines (5b).

Arbeitsvorschrift

In einer auf 15 °C thermostatisierten geteilten Elektrolysezelle (Elektrolysegefäß EA 876 der Fa. Metrohm) mit 5 mm starker Kathode aus glasartigem Kohlenstoff (2 cm² Oberfläche), Cd/Hg-Referenzelektrode^[4] und Platinnetz-Anode legt man unter N₂ einen Katholyten aus 10 ml DMF, 0,25 ml Ethylendiamin, 0,5 ml Butanthiol und 1 ml einer 0,4 M wäßrigen Lösung von Chrom(II)-perchlorat ($\approx 0,4$ mmol Cr²⁺) vor. Als Anodenraum dient ein zylindrisches Glasrohr, das mit einer G3-Glasfritte als Diaphragma verschlossen ist. Anodenraum und Salzbrücke der Referenzelektrode füllt man mit einer 0,2 M Lösung von LiClO₄ in DMF. Man elektrolysiert bei -0,9 V vs. Cd/Hg-Referenzelektrode. Die Stromdichte beträgt ca. 5 mA/cm². Nach Zugabe von 1,8 mmol des geschützten Halogendesoxynucleosids steigt die Stromdichte auf ca. 30 mA/cm². Der Umsatz wird durch DC-Analyse mit Aceton/Benzol/Wasser (60:35:5) als Laufmittel auf Silicagel-Fertigplatten F₂₅₄ (Merck) kontrolliert. Nach Aufnahme von 3,2 mF ist das Substrat verbraucht. Zur Aufarbeitung stellt man den Katholyten mit 10⁻² M HClO₄ auf pH = 5 ein, extrahiert mit Chloroform (5 × 10 ml) und wäscht die vereinigten Extrakte mit Wasser (2 × 5 ml). Danach trocknet man mit Na₂SO₄ und engt im Rotationsverdampfer ein.

Eingegangen am 7. August 1979 [Z 359]

[1] 9. Mitteilung über indirekte elektrochemische Prozesse. Diese Arbeit wurde von der Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken Prof. Dr. H. Witzel für die Halogen-desoxynucleoside sowie die enthalogenierten Referenzverbindungen. - 8. Mitteilung: W. Schmidt, E. Steckhan, Angew. Chem. 91, 851 (1979); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 18, 802 (1979).

[2] J. Wellmann, E. Steckhan, Synthesis 1978, 901.

[3] D. H. R. Barton, N. K. Basu, R. H. Hesse, T. S. Morehouse, M. M. Pechet, J. Am. Chem. Soc. 88, 3016 (1966); O. Gnoj, E. P. Oliveto, C. H. Robinson, D. H. R. Barton, J. Org. Chem. 31, 2749 (1966); M. Akhtar, D. H. R. Barton, P. G. Sammes, J. Am. Chem. Soc. 87, 4601 (1965).

[4] L. W. Marple, Anal. Chem. 39, 844 (1967).

[5] M. Miyashita, A. Yoshikashi, P. A. Grieco, J. Org. Chem. 42, 3773 (1977).

Intramolekulare Cycloadditionen von Carbonyl-yliden^[**]

Von Wolfgang Eberbach, Jürgen Brokatzy und Hans Fritz^[*]

Der Anwendungsbereich der 1,3-dipolaren Cycloaddition für die stereoselektive Synthese heterocyclischer Systeme ist

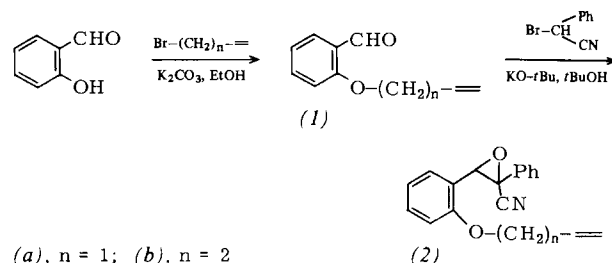
[*] Univ.-Doz. Dr. W. Eberbach [*], Dipl.-Chem. J. Brokatzy, Prof. Dr. H. Fritz

Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg
Albertstraße 21, D-7800 Freiburg

[*] Korrespondenzautor.

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

durch die intramolekulare Variante enorm erweitert worden^[1]. Für Carbonyl-ylide als Dipole sind jedoch – abgesehen vom Spezialfall der Cyclisierung von 2-Oxa-pentadienyl-Dipolen zu 2,3-Dihydrofuranen^[2] – unseres Wissens noch keine derartigen Beispiele bekannt^[3]. Wir haben diesen Reaktionstyp an zwei Derivaten eines Modellsystems untersucht und berichten über die intramolekulare Abfangreaktion der Carbonyl-ylide (3a) und (3b) sowie über deren relative Reaktivität in Gegenwart externer Dipolarophile.



Als Edukte dienten die trisubstituierten Oxirane (2a) und (2b), die sterisch einheitlich durch Darzens-Kondensation der aus Salicylaldehyd zugänglichen Alkenylether (1) erhalten wurden [(2a): Fp = 52 °C (Methanol); UV (Ethanol): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 282$ (4200), 274 (3860, sh), 234 (12400, sh), 217 nm (19200, sh); ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 4.44$ (Oxiran-H); (2b): Fp = 38–39 °C (Methanol); UV (Ethanol): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 282$ (4260), 274 (3760, sh), 231 (11900, sh), 217 nm (19850, sh); ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 4.41$ (Oxiran-H)]^[4].

Beim Erhitzen in Brombenzol oder Isooctan isomerisiert das En-Oxiran (2a) oberhalb ca. 170 °C^[5] langsam zu den intramolekularen Cycloaddukten (4a) und (5), die durch schichtchromatographische Aufarbeitung als kristallines 2:1-Gemisch isoliert wurden [Ausbeute nach 9 h bei 175 °C (40% Umsatz) 75%]^[6]. Unter gleichen Bedingungen reagiert das Homologe (2b) nur zum *trans*-Diastereomer (4b) (Ausbeute 66% bei 30% Umsatz)^[6].

