

Notizen

Carbonyl-Ylide als Cycloadditionspartner: Intramolekularer Transfer einer ADM-Einheit

Jürgen Brokatzky und Wolfgang Eberbach *

Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg i. Br.,
Albertstr. 21, D-7800 Freiburg

Eingegangen am 23. Juni 1980

Carbonyl Ylides as Cycloaddition Components: Intramolecular Transfer of a DMAD Unit

On heating the specifically designed ene-oxirane **6** is cleanly transformed into the 2,5-dihydrofuran derivative **7**. As mechanism of this conversion ring opening to carbonyl ylide **8** is proposed followed by formation of the intramolecular cycloadduct **9** which suffers rapid cycloreversion leading to **7**. The latter process is precluded in the case of the dihydro derivative **10** which, in fact, reacts under comparable conditions and with equally good yield to give **11** as a thermally stable and sterically pure compound. In the presence of dimethyl acetylene dicarboxylate (DMAD) as external dipolarophile bimolecular cycloadditions do not compete with the intramolecular reaction mode.

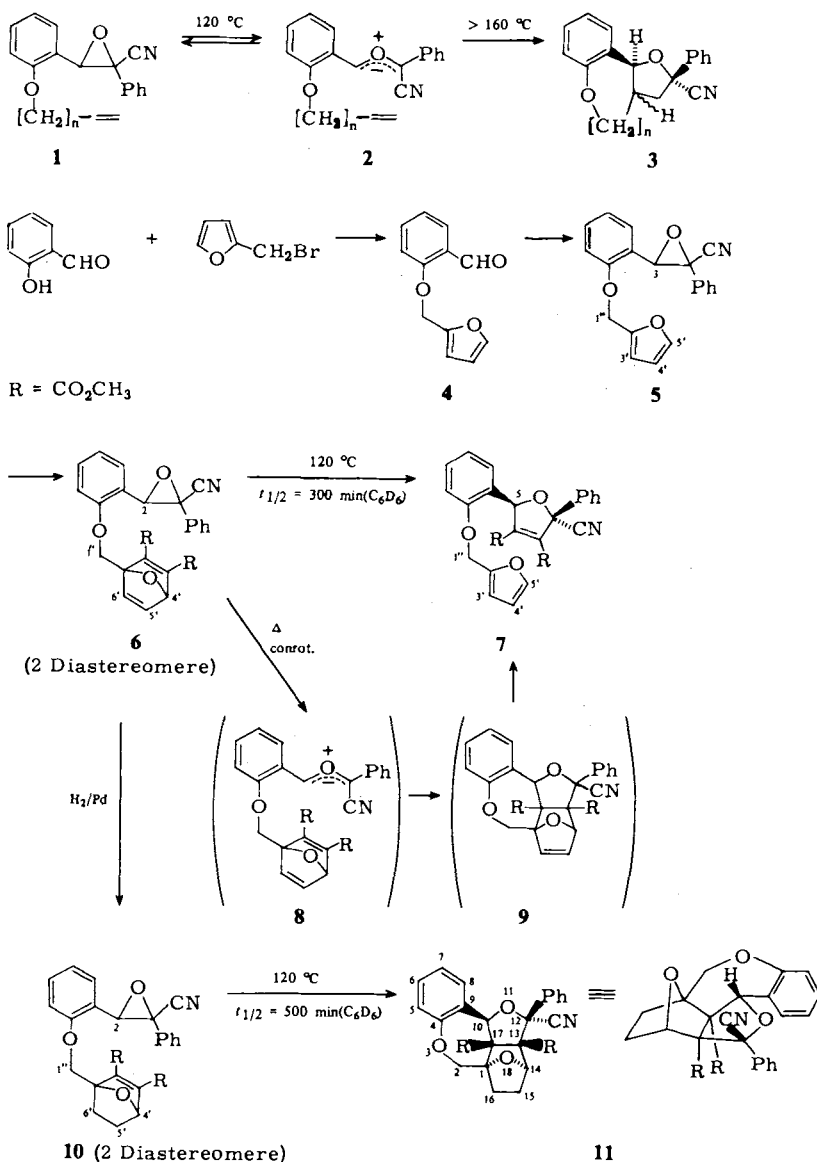
In der Reihe der intramolekularen 1,3-dipolaren Cycloadditionen sind erstmals auch Carbonyl-Ylide mit Erfolg als Dipol-Komponenten eingesetzt worden¹⁾. Die als Modellverbindungen ausgewählten En-Oxirane des Typs **1** gehen diese Reaktion jedoch erst bei relativ hohen Temperaturen ein, obwohl – wie aus bimolekularen Abfangexperimenten zu schließen ist – die Ringöffnung zu Carbonyl-Yliden (**2**) schon bei ca. 120 °C stattfindet. Die beträchtliche Aktivierungsbarriere des Schrittes **2** → **3** dürfte hierbei nicht nur auf sterischen Faktoren beruhen²⁾, sondern vor allem auf der geringen dipolarophilen Reaktivität der elektronenreichen C=C-Bindung³⁾. Diese Annahme wird gestützt durch unsere Ergebnisse mit dem Oxiran **6**, welches formal als Derivat der Verbindung **1** (n = 2) anzusehen ist, in dem die diestersubstituierte Doppelbindung des Oxanorbornadiens als elektronenarme Dipolarophil-Einheit⁴⁾ fungieren kann.

Zur Synthese des Systems **6** wurde das aus Salicylaldehyd und 2-(Brommethyl)furan über den Aldehyd **4** mit ca. 50% Ausbeute zugängliche Oxiran **5**⁵⁾ in siedendem Benzol mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester (ADM) umgesetzt. Daß bei der Diels-Alder-Reaktion erwartungsgemäß zwei Diastereomere gebildet werden (**6** besitzt vier Chiralitätszentren, von denen jeweils zwei zueinander konfiguratativ festgelegt sind), geht aus dem ¹H-NMR-Spektrum hervor, in dem alle Signale des als farbloses Öl anfallenden Reaktionsproduktes in doppelter Form erscheinen (vgl. exp. Teil).

Eine Trennung der im Verhältnis ca. 1:1 gebildeten Isomeren war nicht erforderlich, da die stereochemische Differenzierung bei der erwarteten Ringöffnung der Epoxide zu den planaren Carbonyl-Ylid-Spezies (vgl. **6** → **8**) verlorengeht⁶⁾.

Beim Erhitzen wandelt sich **6** oberhalb 100 °C sehr langsam, bei 120 °C mit einer Halbwertszeit von 300 min praktisch quantitativ (nach ¹H-NMR-Analyse > 95%) in eine einheitliche, zu **6**

isomere Verbindung um, der die Konstitution 7 zukommt. Beweisend dafür ist vor allem das ^1H -NMR-Spektrum, welches neben den Absorptionen der aromatischen Wasserstoffe und einem Singulett für 5-H ($\delta = 6.61$) im olefinischen Bereich nur noch drei Signale aufweist, die hinsichtlich ihrer Lage ($\delta = 6.38, 6.46, 7.42$) und Kopplungsbeziehungen charakteristisch für die Protonen des Furan-Teils sind ($J_{3',4'} = 3.2, J_{4',5'} = 2.0, J_{3',5'} = 0.5 \text{ Hz}$)⁷⁾.



Im Ergebnis entspricht die Umwandlung **6** → **7** der intramolekularen Übertragung einer ADM-Einheit. Es ist plausibel, als Mechanismus dieser Reaktion eine Sequenz über **8** und **9** anzunehmen, bei der die Diels-Alder-Reversion des Oxanorbornen-Derivats **9**⁸⁾ schneller ist als die 1,3-dipolare Cycloaddition **8** → **9**. Eine derartige Fragmentierung des Primäraddukts ist in dem gesättigten System **11** ausgeschlossen: In der Tat reagiert das durch katalytische Hydrierung von **6** zugängliche **10** unter vergleichbaren Bedingungen glatt und stereospezifisch zu dem intramolekularen Cycloadditionsprodukt **11**. Die Differenz in den Halbwertszeiten für die Reaktion von **6** (300 min) und **10** (500 min) ist wahrscheinlich auf unterschiedliche Grundzustandsenergien der bicyclischen En-Komponenten zurückzuführen.

An Hand von Experimenten in Gegenwart von ADM oder ADE (Acetylendicarbonsäurediethylester) konnten wir zeigen, daß die intramolekulare Reaktivität der aus **6** und **10** entstehenden Carbonyl-Ylide so groß ist, daß – anders als im Falle der En-Oxirane **1**¹⁾ – die intermolekulare Konkurrenz auch dann nicht nachweisbar zum Zuge kommt, wenn die Thermolysen direkt in ADM bzw. ADE als Lösungsmittel durchgeführt werden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für großzügige Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die Schmp. sind nicht korrigiert. – ¹H-NMR-Spektren: Varian EM 390, Bruker WM 250. – IR-Spektren: Perkin-Elmer Infracord. – Präp. Schichtchromatographie (SC): SiO₂ (Machery & Nagel, P/UV₂₅₄), 20 × 20 × 0.2 cm.

2-(2-Furylmethoxy)benzaldehyd (4): Die nach bekannter Vorschrift⁹⁾ aus 10.0 g (120 mmol) 2-Methylfuran, 21.7 g (120 mmol) *N*-Bromsuccinimid und 200 mg Azobis(isobutyronitril) in 50 ml wasserfreiem Tetrachlormethan erhaltene Lösung von 2-(Brommethyl)furan wird filtriert und mit 150 ml wasserfreiem Dimethylformamid versetzt. Nach Zugabe von 13.8 g (100 mmol) fein pulverisiertem K₂CO₃ tropft man unter Rühren bei 0 °C 12.2 g (100 mmol) Salicylaldehyd zu, läßt anschließend noch 48 h rühren, fügt dann 200 ml Wasser hinzu und extrahiert mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird mit 5proz. Natronlauge, danach mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. liefert die Destillation des öligen Rückstandes 9.9 g (49%) **4** als farbloses Öl; Sdp. 128–129 °C/0.02 Torr. Bei Raumtemp. ist **4** innerhalb weniger Stunden zersetzt.

IR (CCl₄): 3010, 2820, 1670, 1600, 1465, 1435, 1370, 1355, 1250, 1225, 1150, 1085, 980, 875, 840, 815, 745 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ = 10.37 (s, CHO), 6.82–7.80 (m, Ar-H), 7.39 (d, 5'-H), 6.37 (d, 3'-H), 6.28 (dd, 4'-H), 5.00 (s, CH₂); J_{3,4} = 3, J_{4,5} = 1.8 Hz.

3-[2-(2-Furylmethoxy)phenyl]-2-phenyl-2-oxirancarbonitril (5): Zu der Lösung aus 2.0 g (9.9 mmol) des frisch destillierten Aldehyds **4** und 1.94 g (9.9 mmol) 2-Brom-2-phenylacetonitril in 100 ml wasserfreiem *tert*-Butylalkohol und 10 ml absol. Benzol tropft man unter Rühren eine Lösung von 1.1 g (9.9 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 20 ml *tert*-Butylalkohol. Nach dreitägigem Rühren bei Raumtemp. wird hydrolysiert und mit Ether ausgeschüttelt. Als Rückstand der mit Wasser gewaschenen und über MgSO₄ getrockneten organischen Phase hinterbleibt ein gelbes Öl, das mit Methanol versetzt wird. Bei –20 °C scheiden sich 2.5 g (80%) **5** in farblosen Kristallen ab. Schmp. 81 °C.

IR (KBr): 3060, 2940, 1600, 1590, 1545, 1370, 1285, 1230, 1150, 1000, 915, 755 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ = 6.9–7.6 (m, Ar-H und 5'-H), 6.3 (m, 3'-H und 4'-H), 4.98 (s, 1''-H), 4.33 (s, 3-H).

C₂₀H₁₅NO₃ (317.3) Ber. C 75.63 H 4.76 N 4.41 Gef. C 75.26 H 4.45 N 4.36

1-[2-(3-Cyan-3-phenyl-2-oxiranyl)phenoxyethyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dicarbon säure-dimethylester (6): Die Lösung aus 1.58 g (5.0 mmol) **5** und 0.71 g (5.0 mmol) Acetylendicarbon säure-dimethylester in 50 ml wasserfreiem Benzol wird 14 d rückfließend erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. liefert die präp. SC (Petrolether/Ether 3:2) 1.05 g (46%) eines schwach gelben Öls, das aus zwei Diastereomeren des Adduktes **6** im Verhältnis ca. 1:1 besteht.

IR (CCl₄): 3040, 2960, 1740, 1720, 1605, 1490, 1450, 1440, 1320, 1270, 1230, 1120, 1040, 690 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 6.9–7.6 (m, Ar-H, 5', 6'-H), 5.60/5.61 (jeweils d, 4'-H), 4.63 und 4.90/4.68 und 4.78 (jeweils AB-Quartett, 1''-H), 4.45/4.49 (s, 2-H), 3.57/3.66/3.75/3.77 (jeweils s, CO₂CH₃); J_{4',5'} = 6.2, J_{AB} = 11.5 Hz.

C₂₆H₂₁NO₇ (459.5) Ber. C 67.97 H 4.61 N 3.05 Gef. C 67.40 H 4.36 N 3.28

Thermolyse von 6: Die Lösung aus 120 mg (0.26 mmol) **6** in 10 ml Isooctan wird 6 h im geschlossenen Rohr auf 120 °C erhitzt. Nach präp. SC (SiO₂, Cyclohexan/Ether 10:1) erhält man 50 mg **6** und 60 mg (86%, bezogen auf umgesetztes **6**) *2-Cyan-5-[2-(2-furylmethoxy)phenyl]-2,5-dihydro-2-phenyl-3,4-furandicarbon säure-dimethylester (7)* als farbloses Öl. Im ¹H-NMR-Spektrum des Rohgemisches sind neben den Absorptionen für **6** und **7** keine weiteren Signale zu beobachten.

IR (CCl₄): 3000, 2960, 1740, 1720, 1490, 1450, 1435, 1360, 1320, 1270, 1250, 1150, 1000 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 7.0–7.7 (m, Ar-H), 7.42 (dd, 5'-H), 6.61 (s, 5-H), 6.46 (dd, 4'-H), 6.38 (dd, 3'-H), 5.00/5.08 (AB, 1''-H), 3.64 und 3.69 (jeweils s, CO₂CH₃); J_{3',4'} = 3.2, J_{3',5'} = 0.5, J_{4',5'} = 2.0, J_{AB} = 12.1 Hz.

C₂₆H₂₁NO₇ (459.5) Ber. C 67.97 H 4.61 N 3.05 Gef. C 67.15 H 4.53 N 3.03

1-[2-(3-Cyan-3-phenyl-2-oxiranyl)phenoxyethyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2,3-dicarbon säure-dimethylester (10): 100 mg (0.22 mmol) **6** werden in 20 ml Methanol über 10% Pd/CaCO₃ als Katalysator hydriert. Nach Aufnahme von 1 Moläquiv. Wasserstoff (ca. 20 min) wird filtriert, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mittels präp. SC (SiO₂, Hexan/Ether 1:1) aufgetrennt. Man isoliert 75 mg (75%) eines farblosen Öls, das aus den zwei Diastereomeren des Oxanorbornens **10** besteht.

IR (CCl₄): 3080, 3000, 2960, 1725, 1640, 1610, 1590, 1495, 1455, 1440, 1280, 1240, 1075, 975, 790, 760 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 6.9–7.6 (m, Ar-H), 5.13 (m, 4'-H), 4.76 und 4.39/4.63 und 4.39 (jeweils AB-Quartett, 1''-H, J_{AB} = 11.2 Hz), 4.45/4.47 (s, 2-H), 3.52/3.61/3.72/3.73 (jeweils s, CO₂CH₃), 1.4–2.0 (m, 5', 6'-H).

C₂₆H₂₃NO₇ (461.5) Ber. C 67.67 H 5.02 N 3.04 Gef. C 67.08 H 4.76 N 2.86

Thermolyse von 10: Die Lösung aus 75 mg (0.16 mmol) **10** in 1 ml C₆D₆ wird in einem zugeschmolzenen NMR-Röhrchen 30 h auf 120 °C erhitzt. Nach präp. SC (SiO₂, Hexan/Ether 1:1) erhält man 65 mg (88%) *12-Cyan-12-phenyl-3,11,18-trioxapentacyclo[8.6.1.1^{1,14}.0^{4,9}.0^{13,17}]octa-deca-4,6,8-trien-13,17-dicarbon säure-dimethylester (11)*, Schmp. 260 °C (Methanol).

IR (KBr): 2950, 1740, 1610, 1490, 1460, 1430, 1270, 1250, 1115, 1060, 1000, 755, 700 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 7.90 (m, Ph), 7.0–7.4 (m, Ar-H), 6.23 (d, 10-H), 5.21 (d, 14-H), 4.32/4.55 (AB, 2-H), 2.00 (m, 15-H_x), 1.24 und 1.35–1.55 (m, 15-H_n/16-H_n/16-H_x), 2.92 und 3.51 (jeweils s, CO₂CH₃); J_{2,10} = 0.5 (Kopplung nur mit einem 2-H), J_{14,15x} = 5.2, J_{AB} = 13.8 Hz.

C₂₆H₂₃NO₇ (461.5) Ber. C 67.67 H 5.02 N 3.04 Gef. C 67.32 H 4.80 N 3.00

- ¹⁾ W. Eberbach, J. Brokatzky und H. Fritz, *Angew. Chem.* **92**, 48 (1980); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **19**, 47 (1980).
- ²⁾ Durch die Benzoanellierung des Reaktionssystems **2** wird eine Annäherung der beiden π -Komponenten (zumindest bei kleinen n-Werten) erschwert.
- ³⁾ Mit Azomethin-Yliden wurden bislang weder inter- noch intramolekulare Cycloadditionen an terminale C=C-Bindungen wie in **2** beobachtet: A. Padwa und H. Ku, *J. Org. Chem.* **44**, 255 (1979).
- ⁴⁾ Z. B. K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts und L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 7301 (1973).
- ⁵⁾ Über unsere Ergebnisse zur intramolekularen Cycloaddition mit **5** werden wir an anderer Stelle berichten.
- ⁶⁾ Zur theoretischen Deutung der Ringöffnung von Oxiranen sowie zur Struktur und Reaktivität von Carbonyl-Yliden vgl. K. N. Houk, N. G. Rondan, C. Santiago, C. J. Gallo, R. W. Gandour und G. W. Griffin, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 1504 (1980).
- ⁷⁾ T. J. Batterham, *NMR-Spectra of Simple Heterocycles*, S. 370, Wiley-Interscience, New York 1973.
- ⁸⁾ Vgl. z. B. D. R. Arnold und L. A. Karnischky, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 1404 (1970).
- ⁹⁾ J. Lecocq, *Ann. Chim. (Paris)* **3**, 62 (1948).

[197/80]