

**28. Synthetische Verwendung von Epoxynitronen. I.  
*N-(2,3-Epoxypropyliden)-cyclohexylamin-oxid, ein neues Reagens zur  
 Synthese von  $\alpha$ -Methylidene- $\gamma$ -lactonen aus Olefinen<sup>1)</sup>***

von Martin Riediker und Walter Graf

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, CH-8092 Zürich

(15.XI.78)

**Synthetic Application of Epoxynitrones I.  
 Nitron, a New  $\alpha$ -Methylidene- $\gamma$ -lactone Anneling Reagent**

*Summary*

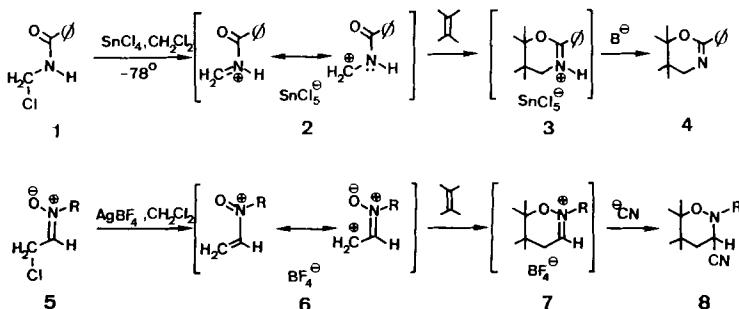
The *N*-(2,3-epoxypropyliden)-cyclohexylamine-*N*-oxide/CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>SiR<sub>3</sub> reagent described in this communication opens a new and interesting entry to the versatile *N*-substituted *N*-propenylnitrosonium ions of type **b** (*Scheme 6*). One of the uses of this reagent is shown to be the synthesis of  $\alpha$ -methylidene- $\gamma$ -lactones from olefins. This new method shows similar features as the method based on 2,3-dichloropropylidenamine-oxide/AgBF<sub>4</sub> originally developed for the same purpose by *Petrzilka, Felix and Eschenmoser*.

Epoxynitrone **18** can be transformed to the positively charged heterodiene of type **b** (*Scheme 5*) using the highly electrophilic reagents CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>SiMe<sub>3</sub> (**23**) and CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>Si(*t*-Bu)Me<sub>2</sub> (**24**), respectively. Low temperature <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR-spectroscopy at -78° showed the sole formation of the nitrone-*O*-silyl-ethers **a** (*Scheme 5*). Epoxid opening leading to the diene **b** and subsequent reactions are observed only at about -30°. The diene **b** prepared *in situ*, adds to isolated double bonds by way of an inverse *Diels-Alder* reaction to afford cycloadducts of type **27** (*Scheme 7*). Their stable cyanoderivatives, e.g. **28** (*Scheme 7*), can be isolated and transformed via **31**, **44** and **54** into *cis* annelated  $\alpha$ -methylidene- $\gamma$ -lactones of type **55** (*Scheme 11*). Using trisubstituted olefins, substitution at the lower substituted olefinic C-atom competes efficiently with the cycloaddition (e.g. **34**, *Scheme 8*).

<sup>1)</sup> Teilweise mitgeteilt anlässlich der Herbstversammlung der Schweiz. Chemischen Gesellschaft in Bern am 8. Oktober 1977 und am IUPAC 2nd International Symposium on Organic Synthesis in Jerusalem/Haifa (Israel), 10.-15. September 1978. Teil der Dissertation von M.R., ETHZ, in Vorbereitung.

**1. Einleitung.** – *Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf*<sup>2)</sup> haben im Gegensatz zu den normalen *Diels-Alder-Reaktionen* in der organischen Synthese bisher wenig Anwendung gefunden. Zwei interessante Beispiele, die den Nutzen der inversen *Diels-Alder-Reaktion* eindrücklich demonstrieren, sind nachfolgend angeführt. Schmidt et al. [5] [6] beschrieben die Erzeugung des *N*-Benzoylmethylideniminiumsalzes **2** aus *N*-Chlormethyl-benzamid (**1**). Dieses Heterodien reagiert mit ungesättigten Verbindungen im Sinne einer [2+4]-Cycloaddition<sup>3)</sup> und ergibt die *N*-protonierten 5,6-Dihydro-4*H*-1,3-oxaziniumsalze **3**, die als freie Basen **4** isoliert werden können.

Schema 1

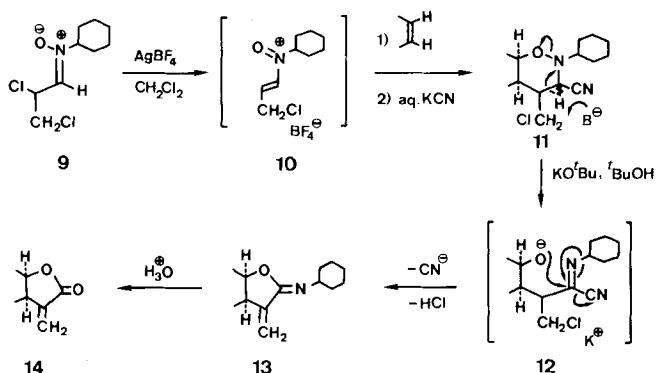


Ein isomerer Heterodien-Typ, derjenige der *N*-Vinyl-(cyclo)alkan-nitrosonium-Ionen **6**, wurde von Eschenmoser et al. in die präparative Chemie eingeführt. Aus  $\alpha$ -Chlornitronen **5** erhält man durch  $\text{Ag}^+$ -induzierte Chlorid-Eliminierung die Heterodiene **6**, die ebenfalls im Sinne einer [2+4]-Cycloaddition mit Olefinen reagieren. Die Produkte solcher Cycloadditionen (vgl. **7**) können durch Behandlung mit KCN in die stabilen Addukte vom Typus **8** umgewandelt werden [8].

Aus der Palette von Reaktionen der *N*-Vinyl-(cyclo)alkan-nitrosonium-Ionen **6** mit ungesättigten Substraten [9–13] ist im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit, die einen alternativen Zugang zu 3'-substituierten *N*-Propenyl-(cyclo)alkan-nitrosonium-Ionen erschließt, die von Petrzilka, Felix & Eschenmoser erarbeitete Methode zur Herstellung von  $\alpha$ -Methyliden- $\gamma$ -lactonen aus Olefinen hervorzuheben (Schema 2). Das aus *N*-(2,3-Dichloropropyliden)-cyclohexylaminoxid (**9**) *in situ* hergestellte *N*-(3-Chlorpropenyl)-(cyclo)alkan-nitrosonium-Ion (**10**) reagiert mit Olefinen analog **6** → **7** (Schema 1) und ergibt nach Behandlung mit KCN **11**. Durch Basenbehandlung von **11** wird via **12** das Iminolacton **13** und durch Hydrolyse des letzteren (**13** → **14**) das *cis* annelierte  $\alpha$ -Methyliden- $\gamma$ -lacton **14** [11]<sup>4)</sup> erhalten.

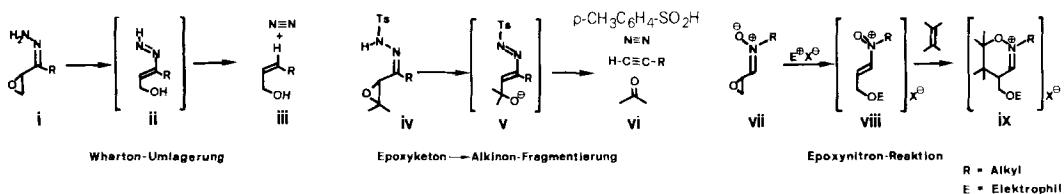
- 2) Im Gegensatz zur normalen *Diels-Alder-Reaktion* tritt beim invertierten Typ eine bindende Wechselwirkung zwischen dem symmetrischen, antibindenden Grenzorbital (LUMO) des Dienls und dem symmetrischen, besetzten Orbital (HOMO) des Olefins auf. Diese Variante der *Diels-Alder-Reaktion* wurde erstmals von Sauer [1] [2] als solche erkannt. Für neuere Beispiele vgl. z. B. [3] und [4].
- 3) Die Markownikoffsche Orientierung des addierenden Olefins kann durch eine teilweise Ladungstrennung im Additionsschritt erklärt werden, eine Tatsache, die zur Einführung des Begriffes der «polaren 1,4-Cycloaddition» Anlass gab (Schmidt [5] [6]).
- 4) Für neuere Übersichtsartikel zur Synthese von  $\alpha$ -Methyliden- $\gamma$ -lactonen vgl. [7].

Schema 2



**2. Eine neuartige Methode zur Erzeugung von 3'-substituierten *N*-Propenyl-(cyclo)alkan-nitrosonium-Ionen.** – Die Wharton-Umlagerung i → iii [14] und die Epoxyketon-Alkinon-Fragmentierung iv → vi [15], deren formelle Deutungen in Schema 3 zu finden sind, liessen die Umwandlung der Epoxynitrone vii in 3'-substituierte *N*-Propenyl-(cyclo)alkan-nitrosonium-Ionen viii als plausibel erscheinen.

Schema 3



Nachfolgend wird gezeigt, dass diese Annahme zutrifft, obwohl das Epoxyntron **18** ( $\text{R} = \text{Cyclohexyl}$ ) nicht die spontane Reaktivität des Oxims **16**, des 2,4-Dinitrophenylhydrazons **17** (Schema 4, vgl. [16]) und der Epoxyhydrazone **i** bzw. Epoxytosylhydrazone **iv** (vgl. Schema 3) aufweist. Die Epoxynitron-Reaktion muss, im Gegensatz zur Wharton-Umlagerung und zur Alkinon-Fragmentierung, mit elektrophilen Reagentien eingeleitet werden.

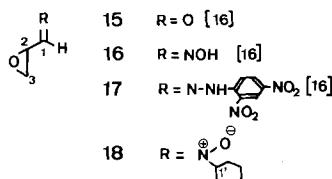
In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir: a) die *in situ*-Herstellung von 3'-Trialkylsilyloxypropenyl-(cyclo)alkan-nitrosonium-Ionen vom Typus **viii** ( $\text{E} = \text{SiR}_3$ ) aus *N*-(2,3-Epoxypropyliden)-cyclohexylamin-oxid **18** (= **vii**,  $\text{R} = \text{Cyclohexyl}$ ), b) ihre Cycloaddition an isolierte Doppelbindungen (**viii** → **ix**) und c) die Überführung der Zwischenprodukte in *a*-Methyliden- $\gamma$ -lactone.

**2.1. Herstellung von *N*-(2,3-Epoxypropyliden)-cyclohexylamin-oxid (18, Schema 4).** Epoxypropanol (Glycidaldehyd) **15**<sup>5)</sup> wurde nach der Vorschrift von Payne [16] aus Acrolein durch Oxydation mit alkalischer  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lösung hergestellt; seine Gewinnung aus der wässrigen Phase war erst nach wesentlicher Modifikation der Originalvorschrift möglich (vgl. exper. Teil). Die Bereitung des Nitrons **18** gelang problemlos durch Umsetzung von **15** mit einer äquimolaren Menge *N*-Cyclo-

<sup>5)</sup> Epoxypropanal **15** steht im Verdacht, cancerogen zu sein [17].

hexylhydroxylamin in Methylenchloridlösung bei 0° in Anwesenheit von Magnesiumsulfat. Das Nitron **18** ist eine stabile, bei 0–5° über längere Zeit haltbare, aus Äther umkristallisierbare Verbindung, die unzersetzt bei 97° schmilzt<sup>6</sup>).

Schema 4



**2.2. Reaktivität des Nitrons **18**.** Die in Schema 5 zusammengefassten Experimente und vor allem die Verfolgung der Reaktionen mittels  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie zeigten, dass das thermisch *stabile* Nitron **18** durch elektrophile Reagenzien intermediär in das Nitrosonium-Ion **b** umgewandelt werden kann.

Die Versuche, das Ion **b** thermisch oder durch Reaktion mit LiClO<sub>4</sub> bzw. BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O zu erzeugen, schlugen fehl. Die zwei letzten Umsetzungen führten lediglich zu einer raschen Komplexierung des Nitrons (→ **a**), ohne dass Anzeichen für eine Weiterreaktion festgestellt werden konnten. Die Behandlung von **18** mit Salzsäure in CHCl<sub>3</sub> bei -20° ergab hingegen in sehr rascher Reaktion das labile Chlorhydrin **19** [NMR.: 3,70 (br. *m*, H-C(1')); 3,90 (*m*, 2 H-C(3)); 5,22 (*m*, H-C(2)); 7,00 (*d*, *J*=7, H-C(1'))]. Ferner lieferten die Umsetzungen äquimolarer Mengen Nitron **18** und Trimethylchlorsilan bzw. (*t*-Butyl)dimethylchlorsilan in CHCl<sub>3</sub> bei Raumtemperatur die Silyläther **20** bzw. **21** des Chlorhydrins **19**<sup>7,8)</sup>.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich folgern, dass im Reagens EX (Schema 5) E<sup>⊕</sup> ausgeprägte elektrophile und X<sup>⊖</sup> schlechte nucleophile Eigenschaften aufweisen muss. Ein Reagenztyp, der diesen Anforderungen genügt, sind die *Trialkylsilsylester von starken Säuren*<sup>9</sup>). Im Rahmen dieser Arbeit beschränkten wir uns auf die Anwendung des Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilsylesters (**23**) bzw. des entsprechenden (*t*-Butyl)dimethylsilsylesters (**24**)<sup>10</sup>.

<sup>6)</sup> Die spektroskopischen Daten sind im exper. Teil angeführt.

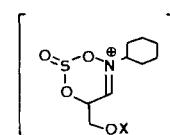
Diese Reaktionen lassen sich in NMR.-Proben verfolgen; dabei wurde festgestellt, dass sich  $\text{SO}_2$ , im Gegensatz zu den Befunden in der  $\alpha$ -Chlornitronreihe [11] [12], nicht als Lösungsmittel eignet. Anfänglich beobachtete man eine sehr rasche Reaktion des Nitrons 18 mit  $\text{SO}_2$  zu einem Zwischenprodukt, dem aufgrund der NMR.-Signale die Struktur e zukommen dürfte. Das instabile Addukt e reagierte weiter zu bisher nicht gefassten Folgeprodukten.

8) In Vorversuchen konnte gezeigt werden, dass der stabile (*t*-Butyl)dimethylsilyläther (**21**) [ $^1\text{H-NMR}$ : 3,75 (*m*, H-C(1)); 3,90 (*m*, 2 H-C(3)); 5,17 (*m*, H-C(2)); 6,88 (*d*,  $J = 7,5$ , H-C(1))] durch Umsetzung mit AgBF<sub>4</sub> in Anwesenheit von Cyclohexen und Nachbehandlung mit KCN die erwarteten Cycloaddukte (vgl. *Schema 7*) ergibt.

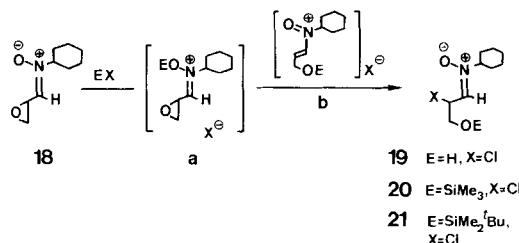
Die Reaktion des Nitrons **18** mit  $(CF_3CO)_2O$  ergab lediglich das konstitutionsisomere *N*-Cyclohexyl-glycidamid (**22**) [ $^1H$ -NMR.: 2,75 ( $d \times d$ ,  $J = 2,5, J' = 5,5$ ) und 2,95 ( $t$ ,  $J = 5,5, 2 H-C(3)$ ); 3,38 ( $d \times d$ ,  $J = 2,5, J' = 5,5, H-C(2)$ ); 3,73 (br.  $m$ ,  $H-C(1')$ ); 6,13 (br.,  $H-NCO$ )]. Solche Umlagerungen von Nitronen sind in der Literatur beschrieben [s. [18]].

<sup>9)</sup>) Diese starken, elektrophilen Silylierungsreagentien haben u.a. bei der Herstellung von Silylenol-äthern [20] ( $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{SiMe}_3$ ) und in Nucleotidsynthesen [21] ( $\text{Me}_3\text{SiClO}_4$ ) Verwendung gefunden.

<sup>10)</sup> Die Herstellung von 23 ist in [19], diejenige von 24 im exper. Teil beschrieben.



Schema 5



$E^\ominus$	$X^\ominus$	Reaktionsbedingungen	Reaktion
$Li^\oplus$	$ClO_4^\ominus$	$LiClO_4$ , Äther, $0^\circ \rightarrow$ Rückflusstemp.	<b>18</b> $\rightarrow$ <b>a</b>
	$BF_3 \cdot Et_2O$	$BF_3 \cdot Et_2O$ , $0^\circ \rightarrow RT$ .	<b>18</b> $\rightarrow$ <b>a</b>
$H^\oplus$	$Cl^\ominus$	$HCl$ , $CHCl_3$ , 15 Min., $-20^\circ$	<b>18</b> $\rightarrow$ <b>19</b>
$Me_3Si^\oplus$	$Cl^\ominus$	$Me_3SiCl$ , $CH_2Cl_2$ , 15 Min., RT.	<b>18</b> $\rightarrow$ <b>20</b>
$'BuMe_2Si^\oplus$	$Cl^\ominus$	$'BuMe_2SiCl$ , $CH_2Cl_2$ , 35 Std., RT.	<b>18</b> $\rightarrow$ <b>21</b>
$CF_3CO^\oplus$	$CF_3CO_2^\ominus$	$(CF_3CO)_2O$ , $CH_2Cl_2$ , $0^\circ$ , 1 Std.	<b>18</b> $\rightarrow$ <b>22<sup>8)</sup></b>
$Me_3Si^\oplus$	$CF_3SO_3^\ominus$	{ $Me_3SiOSO_2CF_3$ , $CD_2Cl_2$ , $-78^\circ$	<b>18</b> $\rightarrow$ <b>a<sup>a)</sup></b>
		{ $Me_3SiOSO_2CF_3$ , $CD_2Cl_2$ , $-25^\circ$	<b>18</b> $\rightarrow$ <b>a</b> $\rightarrow$ <b>[b] <math>\rightleftharpoons</math></b>
$'BuMe_2Si^\oplus$	$CF_3SO_3^\ominus$	{ $'BuMe_2OSO_2CF_3$ , $CD_2Cl_2$ , $-78^\circ$	<b>18</b> $\rightarrow$ <b>a<sup>a)</sup></b>
		{ $'BuMe_2OSO_2CF_3$ , $CD_2Cl_2$ , $-10^\circ$	<b>18</b> $\rightarrow$ <b>a</b> $\rightarrow$ <b>[b] <math>\rightleftharpoons</math></b>

a) NMR.-spektroskopische Untersuchungen.

Die  $^1H$ - und  $^{13}C$ -NMR.-Untersuchungen der Umsetzung des Nitrons **18** mit dem Trimethylsilylester **23** erlaubten detaillierte Aussagen über den Reaktionsverlauf:

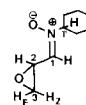
$^1H$ -NMR. von Nitron **18** ( $-90^\circ$ ,  $CD_2Cl_2$ )<sup>11)</sup>: 1,28 (*m*) und 1,94 (br. *m*,  $(CH_2)_5$ ); 2,95 (*m*,  $H_E-C(3)$ ); 3,24 (*m*,  $H_Z-C(3)$ ); 3,78 (br. *m*,  $H-C(1')$ ); 4,25 (*m*,  $H-C(2)$ ); 6,63 (*d*,  $J=7$ ,  $H-C(1)$ )<sup>12)</sup>.

$^1H$ -NMR. von Nitron **18** + 1 Äquiv.  $CF_3SO_3SiMe_3$  (**23**), 5 Min. nach Zugabe, ( $-90^\circ$ ,  $CD_2Cl_2$ ): 0,1 und 0,6 (*s*,  $(CH_3)_3Si$ ); 1,0-2,5 (*m*,  $(CH_2)_5$ ); 3,2-3,7 (*m*,  $2 H-C(3)$ ); 3,9 (br. *m*,  $H-C(1')$ ); 4,19 (br. *s*,  $H-C(2)$ ); 8,19 (br. *d*,  $J=ca. 7$ ,  $H-C(1)$ ).

Die starke Entschirmung ( $\Delta\delta=1,6$  ppm) des Protons  $H-C(1)$  und die relativ geringe Beeinflussung der Protonen  $H-C(1')$ ,  $H-C(2)$  und  $2 H-C(3)$  beweisen, dass primär die *O*-Silylierung<sup>13)</sup> des Nitrons stattfindet<sup>14)</sup> (**18**  $\rightarrow$  **a**,  $E=SiMe_3$ , Schema 5).

Im Einklang mit der starken Verschiebung des Protons  $H-C(1)$  zu tieferem Feld findet man im  $^{13}C$ -NMR.-Spektrum eine ebenso signifikante Entschirmung ( $\Delta\delta ca. 30$  ppm) des C(1) und eine praktisch unveränderte Lage der anderen Zentren:

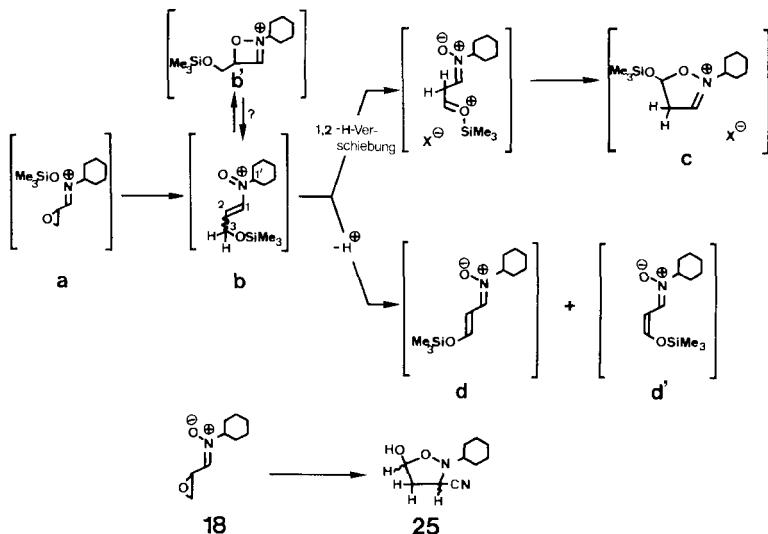
- <sup>11)</sup> Die Kernresonanzspektren wurden auf einem *Varian*-FT-Spektrometer XL-100 aufgenommen.  
 Die Bezeichnung der Atome geht aus nebenstehender Formel hervor.
- <sup>12)</sup> Besser aufgelöste, bei  $37^\circ$  aufgenommene NMR.-Spektren finden sich im exper. Teil. Es bedeuten:  
*s*=Singulett, *d*=Dublett, br.=breites Signal, *m*=Multiplett.
- <sup>13)</sup> Vgl. die diesbezügliche Zusammenfassung in [22].
- <sup>14)</sup> Beim Erwärmen der NMR.-Probe auf  $-50^\circ$  wurde durch das Auftreten von Konformationsgleichgewichten das Spektrum verändert; die Signale der essentiellen Protonen  $H-C(1)$ ,  $H-C(2)$  und  $2 H-C(3)$  blieben aber als solche während längerer Zeit erhalten.



$^{13}\text{C-NMR}$ . des Nitrons **18** ( $-82^\circ$ ,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )<sup>15)</sup>: 23,4 (C(3'), C(4'), C(5'); 28,9 und 29,2 C(2'), C(6'); 45,0 C(2); 46,4 C(3); 72,4 C(1'); 133,0 C(1).

$^{13}\text{C-NMR}$ . des Nitrons **18**+1 Äquiv.  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{SiMe}_3$  (**23**), 11 Min. nach Zugabe ( $-80^\circ$ ,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): -1,74, -1,02, -0,57 (C-Si); 23,4 C(3'), C(4'), C(5'); 28,8 C(2'), C(6'); 45,3, 45,7, 47,8 C(2) und C(3); 71,2, 72,0 C(1'); 117,8 (*q*,  $\text{CF}_3$ ); 161,2 und 163,5 C(1).

Schema 6



Das intermediäre Auftreten des electrophilen Diens **b** (Schema 6), das nach Untersuchungen von Lindner [23] mit dem Isomeren **b'** oder einem Dimeren im Gleichgewicht stehen kann, liess sich nur indirekt nachweisen. Wird ein (1:1)-Gemisch von Epoxynitron **18** und  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{SiMe}_3$  (**23**) nach 15 Min. Reaktionsdauer bei  $-10^\circ$   $^{13}\text{C-NMR}$ -spektroskopisch untersucht, so erlaubt die Auswertung der Resultate die Annahme des folgenden Zerfallsmechanismus von **b**: Das System kann sich durch eine 1,2-H-Wanderung von C(3) nach C(2) ( $\rightarrow$  **c**) stabilisieren, anderseits ergibt die Protoneliminierung die beiden ungesättigten stereoisomeren Nitrone **d** und **d'**. Diese Interpretation wird durch den Befund gestützt, dass nach der Reaktion des Epoxynitrons **18** mit  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{SiMe}_3$  und Nachbehandlung mit wässriger KCN-Lösung die beiden diastereomeren Isoxazolidinderivate vom Typus **25** in 42% Ausbeute isoliert werden können. Bei Verwendung des (*t*-Butyl)-dimethylsilyesters **24** erhält man aus der erwähnten Reaktion sowohl **25** als auch den entsprechenden stabilen O-(*t*-Butyl)dimethylsilyläther<sup>16)</sup>.

Die nachfolgend beschriebenen Reaktionen zeigen, dass die Lebensdauer des Heterodiens **b** für eine Cycloaddition ausreichend ist.

**3. Cycloadditionen.** - 3.1. Allgemeine Hinweise. Oft beobachtet man, dass vor der Cycloaddition eine silylesterinduzierte Isomerisierung von thermodynamisch instabilen Olefinen stattfindet (vgl. Schema 9, Verfahren A). Diese Isomerisierung

<sup>15)</sup>  $^1\text{H}$ -entkoppelte Spektren.

<sup>16)</sup> Weitere Untersuchungen zum spektroskopischen Nachweis des Dienes **b** und zur Identifikation der primären Umwandlungsprodukte **c**, **d** und **d'** sind im Gange.

lässt sich vermeiden, wenn das bei  $-78^\circ$  stabile Nitron-*O*-silylathersalz **a** (*Schema 6*) als Reagens in der Cycloaddition eingesetzt wird (vgl. *Schema 9, Verfahren B*).

Zur Wahl des Sylesterreagens kann in Vorwegnahme der nachfolgend beschriebenen Ergebnisse zusammenfassend festgehalten werden: Die (*t*-Butyl)-dimethylsilylather vom Typus **30** lassen sich dank der grossen Stabilität der Schutzgruppe [24] problemlos chromatographisch von den Reaktionsnebenprodukten abtrennen. Die labileren Trimethylsilylather werden bei dieser Trennung z.T. in erheblichem Masse hydrolysiert<sup>17)</sup>. Bei der Anwendung des (*t*-Butyl)dimethylsilylestes **24** muss allerdings in Kauf genommen werden, dass die Reaktion nach Verfahren B, auch bei Einsatz eines grossen Überschusses an Nitron-silylather-Reagens **a** (*Schema 5*) oft nicht vollständig abläuft (vgl. *Tab. I*, Versuch 4). Beim Grossteil der Versuche hat sich trotz dem erwähnten Nachteil das (*t*-Butyl)dimethylsylester-Reagens **24** dem Trimethylsylester **23** als überlegen erwiesen.

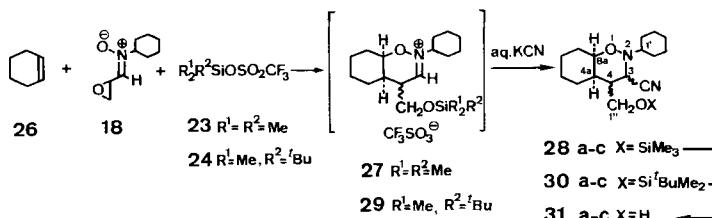
**Verfahren A:** Das Olefinsubstrat wurde zusammen mit einem ca. dreieinhalbischen Überschuss an Sylester in gekühlter Methylenchloridlösung vorgelegt. Bei Verwendung des Trimethylsylestes **23** wurde bei  $-25^\circ$ , beim (*t*-Butyl)dimethylsylester **24** bei  $-10^\circ$  Innentemperatur gearbeitet. Zu der abgekühlten Lösung wurde innerst 1 Std. ein ca. dreieinhalbischer Überschuss an Epoxynitron **18** in Methylenchloridlösung getropft. Die bisher nicht gefassten Zwischenprodukte vom Typus **27** (*Schema 7*) wurden durch kräftiges Röhren mit einer 15proz. wässrigen KCN-Lösung bei  $0^\circ$  in die Cyanaddukte vom Typus **28** übergeführt. Das Gemisch der diastereomeren 1,2-Oxazinderivate **28** wurde durch Chromatographie an Kieselgel oder an basischem Alox von den Reaktionsnebenprodukten abgetrennt<sup>17)</sup>.

**Verfahren B:** Bei  $-78^\circ$  wurde ein stöchiometrisches (1:1)-Gemisch des Nitrons **18** und der Ester **23** bzw. **24** in Methylenchloridlösung hergestellt und innerst 60 Min. aus einer mechanisch angetriebenen, auf  $-78^\circ$  gekühlten Spritze zu einer auf  $-10^\circ$  ( $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{SiMe}_3$ -Reagens) bzw.  $0^\circ$  ( $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Si}(\text{i-Bu})\text{Me}_2$ -Reagens) gekühlten Methylenchloridlösung des Olefins getropft; anschliessend wurde gleich wie im ersten Verfahren gehandelt.

**3.2. Cycloadditionen an Cyclohexen (26).** Diese erste Versuchsreihe erlaubte einen direkten Vergleich zwischen den Cycloadditionen nach der  $\alpha$ -Chlornitronmethode [8] und nach der von uns erarbeiteten Epoxynitronreaktion.

Die erzielten Ausbeuten an chromatographisch reinem, cyanidiertem Cycloadduktgemisch **28a-c** bzw. **30a-c** sind in *Tabelle I* zusammengefasst. Vergleichend

Schema 7



<sup>17)</sup> MN-Kieselgel 60, *Macherey-Nagel & Co.*, D-516 Düren; Woelm Alox B basisch, *Woelm Pharma GmbH & Co.*, D-3440 Eschwege.

Für die quantitative Isolierung des Cycloadduktgemisches müssen Säurespuren in Gefäßen und Lösungsmitteln eliminiert werden, dies insbesondere im Falle der Trimethylsilylather (vgl. **28**). Wir fanden ferner, dass zur Erreichung reproduzierbarer Ausbeuten die Verwendung der genannten chromatographischen Trägermaterialien relevant ist.

kann festgehalten werden, dass die erzielten Gesamtausbeuten von 80–88% an Cycloaddukt den Ausbeuten gemäss dem *a*-Chlornitronverfahren [11] ähnlich sind.

Da uns die chromatographische Trennung der silylierten Cycloaddukte bisher nicht befriedigend gelang, wurden die Trimethylsilylätther mit Salzsäure in Methanol/Methylenchlorid-Lösung hydrolysiert und die freien Alkohole **31a–c** praktisch quantitativ (*ca.* 97%) isoliert und in die Komponenten aufgetrennt. Zur Spaltung der (*t*-Butyl)dimethylsilylätther bewährte sich das in unserem Laboratorium für Hydrolysereaktionen wiederholt mit Erfolg eingesetzte HF/Harnstoff-Reagens [25] [26] (98% Ausbeute). Eine Zusammenstellung der Mengenverhältnisse der auf dieser Stufe trennbaren, diastereomeren Alkohole **31a–c** findet sich in *Tabelle 2* (Analyt. Daten vgl. den exper. Teil).

Tabelle 1. Versuche in der Cyclohexenreihe: Ausbeuten an Gemisch der diastereomeren, cyanidierten Cycloaddukte

Versuch-Nr.	Verfahren	Silylester <sup>a)</sup>	Ausbeute <sup>b)</sup>
1	A	<b>23</b>	82% <b>28 a–c</b>
2	B	<b>23</b>	81% <b>28 a–c</b>
3	A	<b>24</b>	88% <b>30 a–c</b>
4	B	<b>24</b>	62% <b>30 a–c</b> )

<sup>a)</sup> **23:** CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>SiMe<sub>3</sub>, **24:** CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>Si(*t*-Bu)Me<sub>2</sub>.

<sup>b)</sup> Gemisch von drei diastereomeren Cycloaddukten **28** bzw. **30**, bezogen auf eingesetztes Cyclohexen.

<sup>c)</sup> Aus bisher nicht geklärten Gründen reicht auch ein bis zu *sechsfacher* Überschuss an Nitronsilyl-ester-Verbindung nicht aus, um einen quantitativen Umsatz des Olefins zu erzielen.

Tabelle 2. Versuche in der Cyclohexenreihe: Diastereomere Alkohole **31a–c** aus der Hydrolyse der Cycloadduktgemische **28a–c** bzw. **30a–c**

Versuch-Nr. aus Tab. 1	Verhältnis der diastereomeren Alkohole <sup>a)</sup>		
	<b>31a:</b>	<b>31b:</b>	<b>31c</b>
1	1	2	2
2	1	2,5	2
3	1	3,7	1,5
4	1	4	1,6

<sup>a)</sup> Gewichtsverhältnis an reinem Isomer.

3.3. *Cycloadditionen an 1-Methyl-1-cyclohexen (32).* Aus *Tabelle 3* können die Ausbeuten an chromatographisch reinem Gemisch der diastereomeren, cyanidierten Cycloaddukte **33a–c** bzw. **35a–c** (*Schema 8*) entnommen werden. Die durchwegs niedrigere Ausbeute an Cycloaddukt von 35–40% wird in dieser Reihe durch die Bildung der unerwünschten Substitutionsprodukte **34** und **36** verursacht<sup>18)</sup>. Durch Chromatographie an *basischem Alox*<sup>19)</sup> gelang es, neben den im Sinne der *Markownikoff'schen* Orientierungsregel ausgebildeten Cycloaddukten, in etwa gleicher Ausbeute das Substitutionsprodukt **36** zu fassen [IR.: u.a. 2460 br., 1590, 1350, 1100 br., 835 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR.: u.a. 3,65 (br., H–C(1)); 3,60 und 3,64 (2 br. s, 2 H–C(3)); 4,14 (*qa*, *J* = 6, H–C(2)); 6,79 (*d*, *J* = 6, H–C(1))].

<sup>18)</sup> Die mechanistische Interpretation, der stereochemische Verlauf und die synthetische Auswertung dieser Konkurrenzreaktion sind bereits in [12] veröffentlicht worden.

<sup>19)</sup> Das Substitutionsprodukt wird bei der Chromatographie an Kieselgel quantitativ zersetzt.

Schema 8

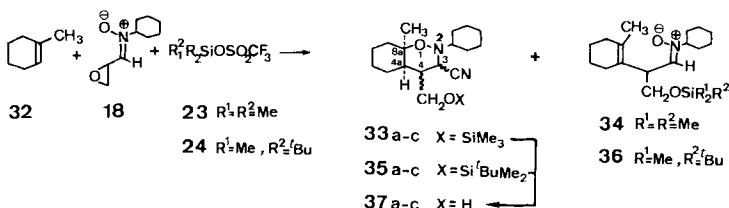


Tabelle 3. Versuche in der 1-Methyl-1-cyclohexenreihe: Ausbeuten an Gemisch der diastereomeren, cyanidierten Cycloaddukte

Versuch-Nr.	Verfahren	Silylester <sup>a)</sup>	Ausbeute <sup>b)</sup> Cycloaddukt	Ausbeute Substitutionsprodukt
1	A	23	34% 33 a-c	c)
2	B	23	37% 33 a-c	c)
3	A	24	38% 35 a-c	43% (36) <sup>d)</sup>
4	B	24	33% 35 a-c	c)

<sup>a)</sup>  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{SiMe}_3$ , <sup>b)</sup>  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Si}(t\text{-Bu})\text{Me}_2$ .<sup>b)</sup> Gemisch von drei diastereomeren Cycloaddukten, bezogen auf eingesetztes Methylcyclohexen.<sup>c)</sup> Bei der Reinigung des Rohgemisches an Kieselgel reinst (*Merck*) wird das Substitutionsprodukt quantitativ zersetzt.<sup>d)</sup> Chromatographie an Alox III basisch (vgl. Fussnote <sup>17)</sup>).

Tabelle 4. Versuche in der 1-Methyl-1-cyclohexenreihe: Diastereomere Alkohole 37a-c aus der Hydrolyse der Cycloaddukte 33 bzw. 35

Versuchs-Nr. aus Tab. 3	Verhältnis der diastereomeren Alkohole		
	37a:	37b:	37c
1 <sup>a)</sup>	b)	1,7	2,2
2 <sup>c)</sup>	1	1,7	2,9
3 <sup>c)</sup>	1	2,1	3,5
4 <sup>a)</sup>	b)	2,1	2,9

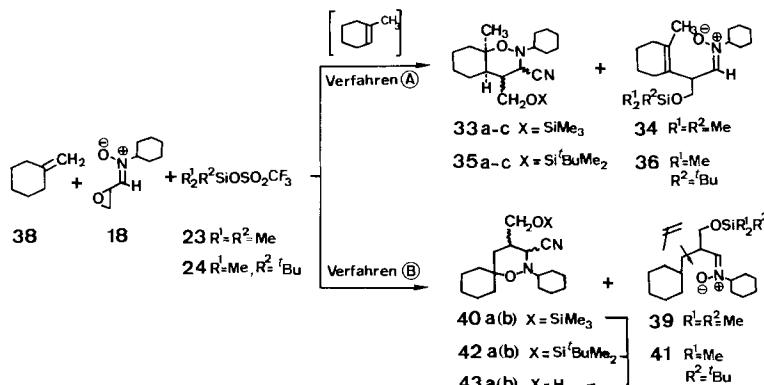
<sup>a)</sup> Verhältnis durch Integration der H-C(3) im NMR.-Spektrum bestimmt.<sup>b)</sup> Im NMR.-Spektrum des Diastereomerengemisches 37 ist das H-C(3) von 37a durch die  $\text{CH}_2\text{O}-$  Protonen verdeckt.<sup>c)</sup> Verhältnis der Diastereomeren durch chromatographische Trennung ermittelt.

Zur Trennung der diastereomeren Cycloaddukte mussten auch in dieser Versuchsreihe die Silyläther hydrolysiert werden ( $\rightarrow$  37a-c) (vgl. dazu Kap. 3.1 und den exper. Teil). Durch chromatographische Trennung der Hydrolysate an Kieselgel konnten die einzelnen Komponenten rein erhalten werden (vgl. Tab. 4).

Die  $\alpha$ -Chlornitronmethode und die Epoxynitronreaktion ergeben bei ähnlichen Ausbeuten ungefähr das gleiche Verhältnis zwischen den Addukten und dem Substitutionsprodukt.

3.4. Cycloaddition an Methylidencyclohexan (38). Die Cycloaddition an die exocyclische Doppelbindung war gemäß Verfahren A nicht durchführbar. Vor der Cycloaddition wurde die Doppelbindung sehr rasch in die endocyclische Lage verschoben, so dass nur die Cycloaddukte 33a-c bzw. 35a-c und die Substitutions-

Schema 9



produkte **34** bzw. **36** der *1-Methyl-1-cyclohexenreihe* (Schema 9) in geringen Ausbeuten isoliert werden konnten (Tab. 5, Versuch 1 und 3). Dies war ausschlaggebend für die Modifikation des Verfahrens. Nach Verfahren B wurden tatsächlich die erwarteten *spiro*-Cycloaddukte **40a, (b)** bzw. **42a, (b)**<sup>20)</sup> erhalten.

Auch bei diesem Typ von unsymmetrisch substituierten Olefinen (**38**) wird die Cycloaddition in erheblichem Masse von der Substitution unter Ausbildung von **39** bzw. **41** verdrängt<sup>21)</sup>.

Tabelle 5. Versuche in der Methylidencyclohexanreihe: Ausbeuten an cyanidierten Cycloaddukten

Versuch	Verfahren	Sylester <sup>a)</sup>	Ausbeute <sup>b)</sup> Cycloaddukte	Ausbeute Substitutionsprodukt
1	A	23	18% 33 a-c <sup>c)</sup>	d)
2	B	23	30% 40 <sup>e)</sup>	d)
3	A	24	35% 35 a-c <sup>c)</sup>	21% 36 <sup>f)</sup>
4	B	24	36% 42 <sup>e)</sup>	28% 41 <sup>f)</sup>

<sup>a)</sup> 23: CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>SiMe<sub>3</sub>, 24: CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>Si(*t*-Bu)Me<sub>2</sub>.

<sup>b)</sup> Bezug auf Methylidencyclohexan.

<sup>c)</sup> Verhältnis der Diastereomeren ca. 1:2:3.

<sup>d)</sup> Bei der Reinigung an Kieselgel reinst (*Merck*) wird das Substitutionsprodukt quantitativ zersetzt.

<sup>e)</sup> Nur ein Cycloaddukt konnte gefasst werden. Das zweite Isomere wurde aus Mutterlaugen des Mesylates **50** (Schema 10) isoliert.

<sup>f)</sup> Chromatographische Trennung an Alox III basisch (vgl. Fussnote <sup>17)</sup>).

<sup>20)</sup> Im NMR.-Spektrum des chromatographisch gereinigten Cycloadduktes **40** bzw. **42** konnten keine Hinweise auf die Anwesenheit des zweiten Diastereomeren **b** gefunden werden. Im Zuge der Umwandlungen ins *spiro*-Lacton **52** liess sich jedoch dieses zweite Cyanidierungsprodukt in den Mutterlaugen des Mesylates **50** anreichern und isolieren (Schema 11, Kap. 5).

<sup>21)</sup> Dass solche *exocycliche* Olefine nicht immer in hohem Masse Produkte der Substitution ergeben, zeigte der Befund, dass z.B. 17-Methylidenandrostane **x** in guter Ausbeute (65–70%) die *spiro*-Cycloaddukte **xi** ergaben (vgl. dazu eine später erscheinende Publikation).

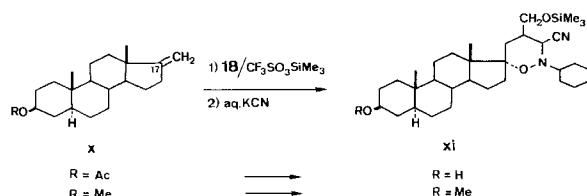


Tabelle 6. Versuche in der Methylidencyclohexanreihe: Alkohol **43** aus der Hydrolyse der Cycloaddukte **40** bzw. **42**

Versuchs-Nr. aus Tab. 5	<b>43<sup>a)</sup></b>	Versuchs-Nr. aus Tab. 5	<b>43<sup>a)</sup></b>
2	88% <sup>b)</sup>	4	95% <sup>c)</sup>

<sup>a)</sup> Vgl. Fussnote <sup>e)</sup> der Tabelle 5.  
<sup>b)</sup> Hydrolyse mit HCl/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.  
<sup>c)</sup> Hydrolyse mit HF/Harnstoff.

Durch Trennung des Rohgemisches an *basischem* Alox gelang es, Substitutionsprodukte vom Typus **41** zu isolieren. NMR.-spektroskopisch liessen sich mindestens drei, wahrscheinlich doppelbindungsisomere Verbindungen nachweisen.

Die Ausbeuten an Hydrolyseprodukt **43** sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

3.5. Reaktivität des Heterodiens **b**. In den besprochenen Cycloadditionen konnte, von einer Ausnahme abgesehen (Versuch 4, Tab. 1), durch Einsatz eines 3,5fachen Überschusses an Nitron/Silylester-Reagens ein vollständiger Umsatz des Olefins erzielt werden. Eine Information über das Verhältnis von Olefin-Reaktion (*Addition und Substitution*) zu Stabilisierungsreaktionen (vgl. Schema 6) des Heterodiens **b** wurde bei Verwendung eines Überschusses an Olefin erhalten. Diese Versuche

Tabelle 7. Cycloaddition bei Einsatz eines 6fachen Überschusses an Olefin bezogen auf das Nitron **18**

Versuch-Nr.	Olefin	Verfahren A <sup>a)</sup>	Ausbeute Olefinkontakt	Verfahren B <sup>a)</sup>	Ausbeute Olefinkontakt
1	<b>26</b>	75% Addition	75%	72% Addition	72%
2	<b>32</b>	27% Addition 18% Substitution	45%	24% Addition 20% Substitution	44%
3 <sup>b)</sup>	<b>38</b>	-		38% Addition 15% Substitution	53%

<sup>a)</sup> Ausbeute bezogen auf eingesetztes Nitron.

<sup>b)</sup> 2,5facher Olefinüberschuss.

zeigten, dass insbesondere im Falle des Cyclohexens das Dien **b** in der hohen Ausbeute von 70–75% die Cycloaddition eingeht<sup>22)</sup> (Tab. 7). Hingegen erwies sich das Heterodien in der Reaktion mit unsymmetrisch substituierten Olefinen als weniger leistungsfähig. Diese Beobachtung ist aber wegen der leichten Hydrolysierbarkeit der Substitutionsprodukte nur von begrenzter Aussagekraft.

4. Zur Konfiguration der Ringverknüpfung der Perhydro-1,2-oxazinderivate **44**, **48** und **52**<sup>23)</sup>. – Durch NMR.-spektroskopische Verfolgung der Ag<sup>+</sup>-induzierten Cyanid- und Methansulfonsäure-Eliminierungen in **44**, **48** und **52** konnten in den

<sup>22)</sup> Bisher konnte in der Cyclohexen-Reihe kein Substitutionsprodukt isoliert werden.

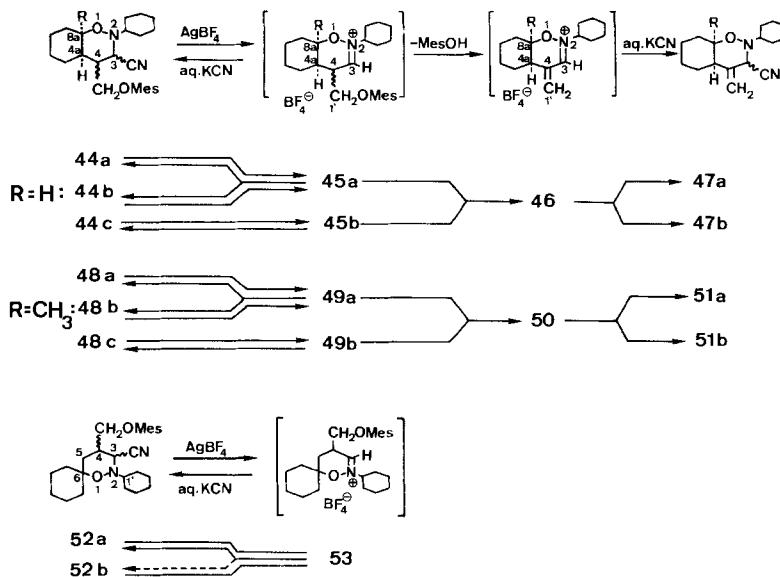
<sup>23)</sup> Die Aufklärung der Konfiguration dieser Verbindungen wird Gegenstand einer späteren Veröffentlichung sein [29].

drei Versuchsreihen die stereochemischen Beziehungen zwischen den diastereomeren Addukten bestimmt werden (*Schema 10*).

Die Umwandlung der mesylierten Addukte **44a** bzw. **44b** (vgl. dazu Kap. 5) mit AgBF<sub>4</sub> [8] in CDCl<sub>3</sub>-Lösung in ein und dasselbe Iminiumtetrafluoroborat **45a** zeigte, dass sich die Isomeren **44a** und **44b** nur durch die Anordnung am cyantragenden Zentrum unterscheiden.

[**45a**,  $^1\text{H-NMR}$ .: 8,37 (*d*,  $J=3$ , H—C(3); 4,56 (*d*,  $J=4,5$ , 2 H—C(1'')); 4,53 (*m*,  $w_{1/2} ca.$  8, H—C(8a))]. Isomer **c** lieferte das an C(4) epimere Iminium-Salz **45b** [ $^1\text{H-NMR}$ .: 8,37 (br. *s*, H—C(3); 4,40 (*d*,  $J=8$ , 2 H—C(1')); (*m*, 2 H—C(1') + H—C(8a))]. Die Probe von **45a** verlor bei  $37^\circ$  in *ca.* 3 Std. quantitativ Methansulfonsäure und ging in das Methyliden-iminiumtetrafluoroborat **46** über [ $^1\text{H-NMR}$ .: 4,53 (br.,  $w_{1/2}=7$ , H—C(8a)); 6,17 und 6,47 (*2s*, 2 H—C(1')); 8,68 (*s*, H—C(3))]. Die Probe von **45b** wurde hingegen unter den gleichen Bedingungen schon nach 10 Min. vollständig in **46** umgewandelt. Infolge der veränderten Konfiguration der Seitenkette konnten in diesem Falle Signale von nicht identifizierten Nebenprodukten beobachtet werden. Die Cyanidierung der NMR.-Proben des Tetrafluoroborates **46** mittels wässriger KCN-Lösung ergab ein (4:6)-Gemisch der Cyanaddukte **47a** und **47b**. Ausgehend von der Probenlösung von **45a** fiel das Gemisch in 90% und ausgehend von der Probenlösung von **45b** nur in 57% Ausbeute an. Interessant, und für die Ableitung der Konfiguration an den Zentren C(3) und C(4) (vgl. dazu [30]) entscheidend, ist der Befund, dass bei der Wiederaddition der Cyangruppe an das Iminium-Ion von **45a** mittels wässriger KCN-Lösung bei  $0^\circ$  ein (1:2)-Gemisch der Mesylate **44a** und **44b** in 95% Ausbeute anfiel. Das gleiche Vorgehen am Iminiumsalz **45b** führte hingegen nur zum einheitlichen Isomer **44c** zurück.

### Schema 10



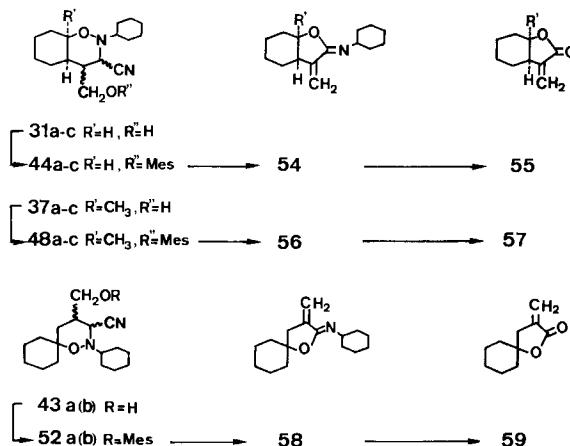
Die analoge Reaktionssequenz in der Methylcyclohexenreihe (*Schema 10*) zeigte, dass sich von den drei isolierten, isomeren Produkten die zwei weniger polaren **48a** und **48b** nur durch die sterische Anordnung am cyantragenden Zentrum unterscheiden. [**49a**,  $^1\text{H-NMR}$ : 1,05 (s,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(8\text{a})$ ); 4,60 (d,  $J=4,5$ , 2  $\text{H}-\text{C}(1')$ ); 8,67 (d,  $J=2$ ,  $\text{H}-\text{C}(3)$ )]. Ausgehend von **48c** erhielt man das C(4)-epimere Iminiumsalz **49b** [ $^1\text{H-NMR}$ : 1,39 (s,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(8\text{a})$ ); 4,56 (d,  $J=7$ , 2  $\text{H}-\text{C}(1')$ ); 8,43 (br. s,  $w_{1/2}=3$ ,  $\text{H}-\text{C}(3)$ )]. Gemäss der NMR.-Untersuchung spaltete **49a** innerhalb  $4\frac{1}{2}$  Std. bei  $37^\circ$  vollständig Methansulfonsäure ab ( $\rightarrow \mathbf{50}$ ). [ $^1\text{H-NMR}$ : 1,21 (s,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(8\text{a})$ ); 6,18 und 6,48 (2 s, 2  $\text{H}-\text{C}(1')$ ); 8,74 (s,  $\text{H}-\text{C}(3)$ )]. Die C(4)-isomere Verbindung **49b** reagierte auch in dieser Reihe langsamer und wandelte sich erst im Laufe von 28 Std. vollständig ins Methyliden-Iminiumsalz **50** um. Die Cyan-Addition an die NMR.-Proben von **50** ergab wiederum zwei epimere Methylidencyanaddukte **51a** und **51b** im Verhältnis von ca. 1:5 (Ausbeute 85%).

Mit diesen Untersuchungen war bewiesen, dass die diastereomeren, cyanidierten Cycloaddukte innerhalb der Cyclohexen- bzw. Methylcyclohexenreihe dieselbe Konfiguration an C(4a) und C(8a) aufweisen.

In der spiro-Reihe liess sich das Haupt- (**52a**) und das Nebenprodukt (**52b**), dem molekularen Aufbau entsprechend, durch Umsetzung mit  $\text{AgBF}_4$  ins racemische Iminiumtetrafluoroborat **53** überführen. Nach der Wiederaddition der Cyangruppe wurde das Hauptprodukt **52a** isoliert. NMR.-spektroskopisch liess sich im rohen Cyanaddukt das Nebenisomere **52b** jedoch nicht nachweisen, d. h. **52b** kann demzufolge höchstens zu 5% im Rohprodukt vorgelegen haben.

**5. Umwandlung der cyanidierten Cycloaddukte in cis- $\alpha$ -Methyliden- $\gamma$ -lactone.** Die *cis*-Ringverknüpfung der diastereomeren Cyclohexenaddukte **31a-c** folgt eindeutig aus dem Vergleich der spektroskopischen Daten ihrer gemeinsamen Umwandlungsprodukte **54** (Iminolacton) und **55** ( $\alpha$ -Methyliden- $\gamma$ -lacton) mit den bereits veröffentlichten Werten [11] (*Schema 11*).

Schema 11



Für diesen Vergleich stellte man aus den Alkoholen **31a-c** die entsprechenden Mesylate her ( $\rightarrow$  **44a-c**). (Pyridin, 4 Äquiv. Methansulfonsäurechlorid,  $-14^\circ$ ). Die Behandlung mit 4 Äquiv. Kalium-(*t*-butyl)alkoholat in *t*-Butylalkohol-Lösung ergab aus allen drei diastereomeren Verbindungen in guter Ausbeute (vgl. Tab. 8) daselbe Iminolacton **54**, das durch Hydrolyse (0,25 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CCl<sub>4</sub>,  $60^\circ$ , 3 Tage) ins  $\alpha$ -Methyliden- $\gamma$ -lacton **55** übergeführt werden konnte (vgl. dazu [11]).

Tabelle 8. Zusammenfassung der Ausbeuten in der Synthese der Lactone **46**, **49** und **52**

Olefin	Cyclo-addition <sup>a)</sup>	Hydrolyse <sup>a)</sup>	Mesylat	Imino-lacton	Lacton	Mittlere Gesamtausbeute, bezogen auf Olefin
Cyclohexen ( <b>26</b> )	<b>30 a-c:</b> 88%	<b>31a:</b> 16% $\rightarrow$ <b>44a:</b> 98% $\rightarrow$ <b>54:</b> 76% <b>31b:</b> 60% $\rightarrow$ <b>44b:</b> 98% $\rightarrow$ <b>54:</b> 71% <b>31c:</b> 24% $\rightarrow$ <b>44c:</b> 96% $\rightarrow$ <b>54:</b> 63%			<b>55:</b> 80%	<b>55:</b> 47%
Methylcyclohexen ( <b>32</b> )	<b>35 a-c:</b> 38%	<b>37a:</b> 15% $\rightarrow$ <b>48a:</b> 92% <b>37b:</b> 32% $\rightarrow$ <b>48b:</b> 95% $\rightarrow$ <b>56:</b> 99% <b>37c:</b> 53% $\rightarrow$ <b>48c:</b> 97% $\rightarrow$ <b>56:</b> 93%			<b>57:</b> 70%	<b>57:</b> 24%
Methylidencyclohexan ( <b>38</b> )		<b>42a, (b):</b> 36% <b>43:</b> 95% $\rightarrow$	<b>52a:</b> 96% <sup>c)</sup>	<b>58:</b> 96%	<b>59:</b> 55%	<b>59:</b> 17%

<sup>a)</sup> Beste erzielte Ausbeute.

<sup>b)</sup> Aus Materialmangel wurde die Umwandlung **48a**  $\rightarrow$  **56** nicht durchgeführt.

<sup>c)</sup> Das zweite diastereomere Cyanaddukt **42b** entsteht in < 5% Ausbeute und kann auf dieser Stufe aus vereinigten Mutterlaugen isoliert werden.

Da zur Zeit Vergleichspräparate für die  $\alpha$ -Methylidenlactone der *Methylcyclohexenreihe* fehlen, kann lediglich aus Analogiegründen den auf dem gleichen Weg hergestellten diastereomeren Mesylaten **48a-c**, dem Iminolacton **56** und dem  $\alpha$ -Methyliden- $\gamma$ -lacton **57** die *cis*-Konfiguration zugeordnet werden (für die analyt. Daten vgl. den exper. Teil).

In einer analogen Reaktionssequenz (**43a, (b)**  $\rightarrow$  **52a, (b)**<sup>24)</sup>  $\rightarrow$  **58**  $\rightarrow$  **59**) erhielt man aus dem *spiro*-Addukt **43** das  $\alpha$ -Methyliden- $\gamma$ -lacton **59** (analyt. Daten vgl. den exper. Teil).

Wir danken der *Ciba-Geigy AG* (Basel) für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen: s. [26].

*Epoxypropanal (Glycidaldehyd)* (**15**) [16]. In einem 1,5-l-5-Halskolben, bestückt mit KPG-Rührer, Thermometer, pH-Elektrode und zwei Tropftrichtern (100 und 500 ml), wurden 225 ml dest. Wasser und 10 ml Perhydrol (30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung) vorgelegt. Der eine Tropftrichter wurde mit einer Acrolein/Perhydrol-Mischung und der andere mit wässriger, 3N NaOH beschickt (zur Herstellung der Acrolein/Perhydrol-Mischung wurden unter Eiskühlung 150 ml (2,25 mol) Acrolein inner 10 Min. zu 224 ml Perhydrol (Temp. unter  $27^\circ$ ) getropft). Zu Beginn wurde der pH-Wert der Lösung durch Zugabe

<sup>24)</sup> Vgl. dazu Fussnote <sup>20)</sup>.

einiger Tropfen 3N NaOH auf 8,0–8,5 eingestellt. Parallel zur Zugabe der Acrolein/Perhydrol-Mischung wurde 3N NaOH zugetropft, so dass der pH-Wert bei 8,0–8,5 blieb. Während der stark exotherm ablaufenden Reaktion wurde die Temperatur durch Kühlen mit 2-Propanol/Trockeneis ( $-78^\circ$ ) auf  $+45^\circ$  gehalten. Nach 15 Min. war die Zugabe beendet und der Verbrauch an 3N NaOH betrug 45 ml. Durch weiteres Zutropfen von 3N NaOH wurde die Reaktion während weiteren 10 Min. in Gang gehalten (Maximaltemp.  $45^\circ$ ). Die Reaktion wurde durch Abkühlen auf  $0^\circ$  gestoppt. Der Verbrauch an 3N Natronlauge betrug insgesamt 70 ml. Es resultierten 650–700 ml Reaktionslösung. Die aus zwei Ansätzen erhaltene wässrige Reaktionslösung (1,3–1,4 l) wurde im Zirkulationsverdampfer [27] bei 200 Torr innert 20 Min. destilliert. Es resultierten 1,1 l wässriges Epoxypopropanal, die 206 g (2,9 mol, 64%) titrierbares Oxiran<sup>26)</sup> enthielten. Die wässrige Epoxypopropanallösung wurde mit 800 g Ammonsulfat (ca. 30 Min. schütteln) gesättigt, mit 300 ml Cyclohexanol<sup>27)</sup> bei  $70^\circ$  2 bis 4 Min. extrahiert und sofort wieder auf  $0^\circ$  abgekühlt. Nach 6maliger Wiederholung wurden die 1,8 l Extrakt mit 200 g Magnesiumsulfat vorgetrocknet, durch Celite filtriert und bei 50 Torr bis zu einer Kopftemp. von  $75^\circ$  (ca. 150 bis 200 ml Destillat) destilliert. Das Destillat wurde am Wasserabscheider bis zur vollständigen Abtrennung des Wassers mit Pentan gekocht, dann zunächst das Pentan und sodann der Glycidaldehyd über eine Vigreux-Kolonne abdestilliert. Es resultierten 30,8 g (0,43 mol, 8%!) wasserfreies Epoxypopropanal (15) mit den von Payne [16] angegebenen analytischen Daten.

N-(2,3-Epoxypropyliden)-cyclohexylamin-oxid (18). Die Lösung von 5,18 g (72 mmol) Epoxypopropanal (15) in 260 ml Methylenchlorid<sup>28)</sup> wurde auf  $0^\circ$  abgekühlt, innert 3 Std. in kleinen Portionen mit 8,28 g (72 mmol) N-Cyclohexyl-hydroxylamin und in Abständen von 30 Min. mit je 5 g Magnesiumsulfat (insgesamt 35 g) versetzt und über Nacht bei  $0^\circ$  stehengelassen. Nach dem Abfiltrieren wurde der Äther i.V. schonend abdestilliert und der Rückstand aus Äther umkristallisiert: es resultierten 10,8 g (64 mmol, 89%) Nitron 18 als feine, kugelige Kristalle, die i.HV. getrocknet wurden. Das Nitron 18 ist gut wasserlöslich und färbt sich beim Stehenlassen an der Luft und am Licht braun. Es kann aber im Kühlschrank unter N<sub>2</sub> bei  $4^\circ$  unzersetzt aufbewahrt werden. Smp.:  $97^\circ$ . – UV. (EtOH): 246 (10400), 310 (150). – IR. (CHCl<sub>3</sub>): 2460w, 1590s, 1445s, 1324s, 1294s, 1144s, 1105s, 944s, 890s, 838s. – <sup>1</sup>H-NMR.: 1,15–2,20 m (10 H); 2,79 (*d* × *d*, *J* = 5, *J'* = 2,5, H<sub>E</sub>—C(3)); 3,13 (*d* × *d*, *J* = 5, *J'* = 4, H<sub>Z</sub>—C(3)); 3,68 (*m*, H—C(1)); 4,22 (AXX'Y, *J* = 7, *J'* = 4, *J''* = 2,5, H—C(2)); 6,45 (*d*, *J* = 7, H—C(1)). – MS.: 169 (9, M<sup>+</sup>), 153 (2), 152 (7), 149 (6), 126 (8), 121 (10), 83 (60), 55 (100).

C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N (169,15) Ber. C 63,88 H 8,28% Gef. C 63,86 H 8,39%

Trifluormethansulfonsäure-(*t*-butyl)dimethylsilylester (24). Die Aufschämmung von 8,3 g (32 mmol) Silbertrifluormethansulfonat in 50 ml Methylenchlorid<sup>28)</sup> wurde über Nacht, unter Argon, bei RT, und Lichtausschluss mit einer Lösung von 4,8 g (32 mmol) (*t*-Butyl)dimethylchlorsilan in 3 ml Methylenchlorid<sup>28)</sup> geführt. Das gebildete Silberchlorid wurde unter Argon durch Celite abfiltriert. Nach dem Absaugen des Methylenchlorids wurde der leicht bräunliche Rückstand mit Marmorstaub versetzt und i.V. destilliert (67/10 Torr): es wurden 7,07 g (27 mmol, 84%) Sylester<sup>29)</sup> 24 als farblose Flüssigkeit erhalten, die an der Luft stark rauchte (d<sub>22</sub> ca. 1,2 g/cm<sup>3</sup>).

Allgemeine Vorschriften für die Cycloadditionen und die Überführung in *α*-Methyliden- $\gamma$ -lactone. Cycloaddition nach Verfahren A. Zu einer auf  $-25^\circ$  (Trimethylsilylester 23) bzw.  $-10^\circ$  ((*i*-Butyl)-dimethylester 24) gekühlten Lösung von 101 µl (1 mmol) Cyclohexen (dest. über Na) in Methylenchlorid<sup>28)</sup> wurden unter Argon 3,30 mmol Trifluormethansulfonsäure-trialkylsilylester, z.B. 24, gegeben und dieses Gemisch tropfenweise innert 3 Std. mit einer Lösung von 558 mg (3,30 mmol) Nitron 18 in 8 ml Methylenchlorid versetzt. Anschliessend wurde bei  $0^\circ$  eine Lösung von 2,5 g (38,4 mmol) Kaliumcyanid in 10 ml Wasser zugegeben und 5 Min. kräftig gerührt. Das Gemisch wurde auf Eis gegossen und bei  $0^\circ$  mit Äther extrahiert. Nach Abtrennen der wässrigen Phase und Waschen mit verd., eiskalter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung wurde 2mal mit Eiswasser und einmal mit ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase ergab nach Trocknen mit Magnesiumsulfat und schonendem Abdampfen des

<sup>26)</sup> Der Gehalt an Glycidaldehyd wurde nach der Methode von Jungnickel [28] bestimmt.

<sup>27)</sup> In Abänderung der Vorschrift von Payne.

<sup>28)</sup> Dest. über Sikkon, vor Gebrauch durch Alox I, basisch, filtriert.

<sup>29)</sup> Für Reaktionen mit dem Epoxynitron 18 müssen die Sylesterreagenzien absolut säurefrei sein. Aufbewahrung unter Argon bei  $-40^\circ$ .

Lösungsmittels ein gelbes Öl, das an 30 g MN-Kieselgel<sup>17)</sup> mit Äther/Hexan 1:2 chromatographiert wurde. Ausbeuten s. Tabellen 1, 3 und 5.

*Cycloaddition nach Verfahren B.* Die Lösung von 558 mg (3,30 mmol) Nitron **18** in 6 ml Methylenchlorid<sup>28)</sup> wurde unter Argon bei  $-78^\circ$  mit 3,30 mmol Trifluormethansulfonsäure-trialkylsilylester versetzt. Diese Lösung wurde in eine gasdichte, auf  $-78^\circ$  abgekühlte Spritze aufgesogen und innert 90 Min. zu einer auf  $-10^\circ$  (Trimethylsilylester) bzw.  $0^\circ$  ((*t*-Butyl)dimethylsilylester) gekühlten Lösung von 101  $\mu\text{l}$  (1 mmol) Cyclohexen (dest. über Na) in 2 ml Methylenchlorid<sup>28)</sup> getropft. Anschliessend wurde das Gemisch 10 Min. bei  $0^\circ$  mit einer Lösung von 2,5 g KCN in 10 ml Wasser kräftig gerührt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte analog dem oben beschriebenen Verfahren. Ausbeuten s. Tabellen 1, 3 und 5.

*Hydrolyse der Trialkylsilylather.* Die Lösung von 425 mg (1,21 mmol) Trimethylsilylather-Diastereomerengemisch, z.B. **28a-c**, in Methylenchlorid/Methanol 1:1 wurde mit 5 ml wässrigem 2N HCl überschichtet. Das zweiphasige Gemisch wurde während 30 Min. bei RT. kräftig gerührt, dann auf Eis/Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen, mit Äther extrahiert, die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft: es resultierten 319 mg (1,15 mmol) Alkoholgemisch, das durch Chromatographie an 50 g MN-Kieselgel 60<sup>17)</sup> mit Äther/Hexan 2:1 quantitativ in seine Komponenten aufgetrennt werden konnte. Ausbeuten s. Tabelle 8.

*Analytische Daten der Hydrolyseprodukte.* - ( $\pm$ )-2-Cyclohexyl-3 $\xi$ -cyano-4 $\xi'$ -hydroxymethyl-4aa,8aa-perhydro-1,2-benzoxazin<sup>33)</sup> (**31a**). Rf<sup>30)</sup> 0,42, Smp. 112<sup>31)</sup>. - IR.: 3600, 3490 br., 2660<sup>32)</sup>, 2225. -  $^1\text{H-NMR}$ . (CDCl<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>O): 2,65 (m, H-C(1')); 3,56 (t, J=10, ein H-C(1')); 3,97 (d $\times$ d, J=10, J'=5, das andere H-C(1')); ca. 3,8 (m, H-C(8a)); 4,40 (d, J=4, H-C(3)). - MS.: Es wird ein für die einzelnen Isomeren uncharakteristisches Fragmentierungsbild beobachtet [ $M^+ - 17$ ,  $M^+ - 27$ ].

( $\pm$ )-2-Cyclohexyl-3 $\xi$ -cyano-4 $\xi'$ -hydroxymethyl-4aa,8aa-perhydro-1,2-benzoxazin (**31b**). Rf 0,36<sup>30)</sup>, Öl. - IR.: 3600, 3420 br., 2660<sup>32)</sup>, 2225. -  $^1\text{H-NMR}$ . (CDCl<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>O): 2,80 (m, H-C(1')); 3,64 (d $\times$ d, J=11, J'=5,5, ein H-C(1')); 3,85 (t, J=10, das andere H-C(1')); 4,0 (br. s, H-C(8a)); 4,25 (d, J=1,5, H-C(3)). - MS.: Es wird ein für die einzelnen Isomeren uncharakteristisches Fragmentierungsbild beobachtet [ $M^+ - 17$ ,  $M^+ - 27$ ].

( $\pm$ )-2-Cyclohexyl-3 $\xi$ -cyano-4 $\xi'$ -hydroxymethyl-4aa,8aa-perhydro-1,2-benzoxazin<sup>33)</sup> (**31c**), Rf 0,27<sup>30)</sup>, Öl. - IR.: 3600, 3480 br., 2660<sup>32)</sup>, 2225. -  $^1\text{H-NMR}$ . (CDCl<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>O): 2,80 (m, H-C(1')); 3,78 und 3,83 und 3,88 (m von H-C(8a) überlagert von 3s, 2 H-C(1')); 4,21 (d, J=5, H-C(3)). - MS.: Es wird ein für die einzelnen Isomeren uncharakteristisches Fragmentierungsbild beobachtet [ $M^+ - 17$ ,  $M^+ - 27$ ].

( $\pm$ )-2-Cyclohexyl-3 $\xi$ -cyano-4 $\xi'$ -hydroxymethyl-8a-methyl-4aa,8aa-perhydro-1,2-benzoxazin<sup>33)</sup> (**37a**). Rf<sup>34)</sup> 0,36, Öl. - IR.: 3620, 2660<sup>32)</sup>, 2220, 1450, 1375. -  $^1\text{H-NMR}$ . (CDCl<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>O): 1,26 (s, H<sub>3</sub>C-C(8a)); 2,75 (m, H-C(1')); 3,81 (d, J=5, 2 H-C(1')); 4,01 (d, J=7, H-C(3)). - MS.: Es wird ein für die einzelnen Isomeren uncharakteristisches Fragmentierungsbild beobachtet [ $M^+ - 17$ ,  $M^+ - 27$ ].

( $\pm$ )-2-Cyclohexyl-3 $\xi$ -cyano-4 $\xi'$ -hydroxymethyl-8a-methyl-4aa,8aa-perhydro-1,2-benzoxazin<sup>33)</sup> (**37b**). Rf 0,32<sup>34)</sup>, Öl. - IR.: 3620, 3490, 2660<sup>32)</sup>, 2230, 1450, 1370, 1120. -  $^1\text{H-NMR}$ . (CDCl<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>O): 1,23 (s, H<sub>3</sub>C-C(8a)); 2,70 (m, H-C(1')); 3,54 (t, J=11, ein H-C(1')); 3,95 (d $\times$ d, J=11, J'=4,5, das andere H-C(1')); 4,43 (d, J=4,5, H-C(3)). - MS.: Es wird ein für die einzelnen Isomeren uncharakteristisches Fragmentierungsbild beobachtet [ $M^+ - 17$ ,  $M^+ - 27$ ].

( $\pm$ )-2-Cyclohexyl-3 $\xi$ -cyano-4 $\xi'$ -hydroxymethyl-8a-methyl-4aa,8aa-perhydro-1,2-benzoxazin<sup>33)</sup> (**37c**). Rf 0,31<sup>34)</sup>, Öl. - IR.: 3620, 3440s br., 2660<sup>32)</sup>, 2220, 1450, 1370, 1150, 1050, 1020, 955, 915, 875, 845. -  $^1\text{H-NMR}$ . (CDCl<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>O): 1,29 (s, H<sub>3</sub>C-C(8a)); 2,70 (m, H-C(1')); 3,71 (d $\times$ d, J=10, J'=5,5, ein H-C(1')); 3,88 (t, J=10, das andere H-C(1')); 4,21 (d, J=5, H-C(3)). - MS.: Es wird ein für die einzelnen Isomeren uncharakteristisches Fragmentierungsbild beobachtet [ $M^+ - 17$ ,  $M^+ - 27$ ].

( $\pm$ )-2-Cyclohexyl-3 $\xi$ -cyano-4 $\xi'$ -hydroxymethyl-6,6-pentamethylene-1,2-tetrahydrooxazin<sup>33)</sup> (**43a**). Rf 0,30<sup>34)</sup>, Smp. 117<sup>31)</sup>. - IR.: 3620, 3480 br., 2660<sup>32)</sup>, 2230, 1445, 1370, 1290, 1155, 1100, 1070, 1020, 970, 960, 905, 860, 845. -  $^1\text{H-NMR}$ . (CDCl<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>O): 2,72 (m, H-C(1')); 3,62 (d, J=7,5, 2 H-C(1")); 4,35

<sup>30)</sup> Merck Kieselgel 60, Fertigplatten F<sub>254</sub>, Äther/Hexan 3:1.

<sup>31)</sup> Korrekte Verbrennungswerte wurden erhalten.

<sup>32)</sup> Die IR-Spektren aller Cycloaddukte zeigen eine charakteristische Bande bei 2260 cm<sup>-1</sup>.

<sup>33)</sup> Über  $\xi$  und  $\xi'$  kann vorläufig nichts ausgesagt werden (s. [29]).

<sup>34)</sup> Merck Kieselgel 60, Fertigplatten F<sub>254</sub>, Äther/Hexan 2:1.

(*d*,  $J = 4,5$ , H–C(3)). – MS.: Es wird ein für die einzelnen Isomeren uncharakteristisches Fragmentierungsbild beobachtet [ $M^+ - 17$ ,  $M^+ - 27$ ].

*Hydrolyse der (*t*-Butyl)dimethylsilylätther.* Die Lösung von 520 mg (1,33 mmol) (*t*-Butyl)dimethylsilylätther-Diastereomerengemisch, z. B. 30a–c, in 5 ml 2-Propanol, wurde bei 0° mit 5 ml HF-Harnstoff-Reagens [25] versetzt<sup>35)</sup>. Nach 30 Min. kräftigem Rühren wurde das Gemisch auf gesättigte Natriumsulfat-Lösung gegossen und mit Äther extrahiert. Nach Waschen mit ges. NaCl-Lösung wurde die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft: es resultierten 363 mg (98%) Rohgemisch, das durch Chromatographie an einer Kieselgel-Fertigsäule «Typ C» (Merck) mit Äther/Hexan 3:2 quantitativ in seine Komponenten aufgetrennt wurde. Ausbeuten s. Tabelle 8 (analytische Daten der Hydrolyseprodukte vgl. oben).

*Herstellung der Mesylate.* Die Lösung von 0,60 mmol Alkohol, z. B. 31a, in 4 ml Pyridin wurde 60 Min. bei –14° unter kräftigem Rühren mit 180 µl (2,4 mmol) Methansulfonsäurechlorid (dest. über Marmor) behandelt. Nach weiteren 60 Min. intensivem Rühren wurde das Gemisch auf Eis/0,5N HCl gegossen, mit Äther extrahiert, die ätherische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Äther kristallisiert. Ausbeuten s. Tabelle 8.

#### Analytische Daten der Mesylate.

(±)-2-Cyclohexyl-3ξ-cyano-4ξ'-mesyloxymethyl-4aa, 8aa-perhydro-1,2-benzoxazin<sup>33)</sup> (44a). Rf 0,15<sup>34)</sup>, Smp. 129°<sup>31)</sup>. – IR.: 2660, 2230, 1365, 1174. –  $^1\text{H-NMR}$ : 2,72 (*m*, H–C(1')); 3,04 (*s*, H<sub>3</sub>C–SO<sub>3</sub>); 3,88 (br. *m*, H–C(8a)); 4,07 (*t*,  $J = 11$ , ein H–C(1'')); 4,57 (*d* × *d*,  $J = 11$ ,  $J' = 4,5$ , das andere H–C(1'')); 4,31 (*d*, H–C(3)). – MS.: 356 (40,  $M^+$ ), 339 (5), 313 (15), 260 (5).

(±)-2-Cyclohexyl-3ξ-cyano-4ξ'-mesyloxymethyl-4aa, 8aa-perhydro-1,2-benzoxazin<sup>33)</sup> (44b). Rf 0,15<sup>34)</sup>, Smp. 93°<sup>31)</sup>. – IR.: 2660, 2230, 1365, 1174. –  $^1\text{H-NMR}$ : 2,80 (*m*, H–C(1)); 3,00 (*s*, H<sub>3</sub>C–SO<sub>3</sub>); 3,98 (*m*,  $w_{1/2} = 7$ , H–C(8a)); 4,04 (*d*,  $J = 1,5$ , H–C(3)); 4,19 (*d* × *d*,  $J = 10$ ,  $J' = 5,5$ , ein H–C(1'')); 4,51 (*t*,  $J = 10$ , das andere H–C(1'')). – MS.: 356 (40,  $M^+$ ), 339 (5), 313 (25).

(±)-2-Cyclohexyl-3ξ-cyano-4ξ'-mesyloxymethyl-4aa, 8aa-perhydro-1,2-benzoxazin<sup>33)</sup> (44c). Rf<sup>34)</sup> 0,13, Smp. 134°<sup>31)</sup>. – IR.: 2660, 2230, 1365, 1173. –  $^1\text{H-NMR}$ : 2,72 (*m*, H–C(1')); 3,03 (*s*, H<sub>3</sub>C–SO<sub>3</sub>–); 3,90 (*m*,  $w_{1/2} = 7$ , H–C(8a)); 4,10 (*d*,  $J = 5$ , H–C(3)); 4,33, 4,36 und 4,42 (*m* überlagert von 3*s*, 2 H–C(1'')). – MS.: 356 (30,  $M^+$ ), 339 (8), 313 (25), 260 (12).

(±)-2-Cyclohexyl-3ξ-cyano-4ξ'-mesyloxymethyl-8a-methyl-4aa, 8aa-perhydro-1,2-benzoxazin<sup>33)</sup> (48a). Rf 0,15<sup>34)</sup>, Smp. 135°<sup>31)</sup>. – IR.: 2660, 2230, 1360, 1340, 1170. –  $^1\text{H-NMR}$ : 1,26 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(8a)); 2,76 (*m*, H–C(1')); 3,03 (*s*, H<sub>3</sub>C–SO<sub>3</sub>–); 3,88 (*d*,  $J = 7$ , H–C(3)); 4,34, 4,36, 4,38 und 4,41 (*m* überlagert von 4*s*, 2 H–C(1'')). – MS.: 370 (17,  $M^+$ ), 353 (10), 327 (5), 274 (3).

(±)-2-Cyclohexyl-3ξ-cyano-4ξ'-mesyloxymethyl-8a-methyl-4aa, 8aa-perhydro-1,2-benzoxazin<sup>33)</sup> (48b). Rf 0,15<sup>34)</sup>, Smp. 115°<sup>31)</sup>. – IR.: 2660, 2230, 1365, 1174. –  $^1\text{H-NMR}$ : 1,26 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(8a)); 2,75 (*m*, H–C(1')); 3,03 (*s*, H<sub>3</sub>C–SO<sub>3</sub>–); 4,03 (*t*,  $J = 10,5$ , ein H–C(2'')); 4,54 (*d* × *d*,  $J = 10,5$ ,  $J' = 4$ , das andere H–C(1'')); 4,31 (*d*,  $J = 4,5$ , H–C(3)). – MS.: 370 (16,  $M^+$ ), 353 (13), 327 (5).

(±)-2-Cyclohexyl-3ξ-cyano-4ξ'-mesyloxymethyl-8a-methyl-4aa, 8aa-perhydro-1,2-benzoxazin<sup>33)</sup> (48c). Rf 0,15<sup>34)</sup>, Smp. 96°<sup>31)</sup>. – IR.: 2660, 2225, 1365, 1174. –  $^1\text{H-NMR}$ : 1,29 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(8a)); 2,82 (*m*, H–C(1')); 3,02 (*s*, H<sub>3</sub>C–SO<sub>3</sub>–); 4,09 (*d*,  $J = 5$ , H–C(3)); 4,33 und 4,39 (*m*, überlagert von 2*s*, H–C(1'')). – MS.: 370 (18,  $M^+$ ), 353 (8), 327 (3).

(±)-2-Cyclohexyl-3ξ-cyano-4ξ'-mesyloxymethyl-5,5-pentamethylen-1,2-tetrahydrooxazin<sup>33)</sup> (52a, Hauptisomer). Rf 0,15<sup>34)</sup>, Smp. 153°<sup>31)</sup>. – IR.: 2660, 2235, 1365, 1174. –  $^1\text{H-NMR}$ : 2,69 (*m*, H–C(1')); 3,02 (*s*, H<sub>3</sub>C–SO<sub>3</sub>–); 4,07 (*t*,  $J = 10,5$ , ein H–C(1'')); 4,27 (*d* × *d*,  $J = 10,5$ ,  $J' = 5,5$ , das andere H–C(1'')); 4,25 (*d*,  $J = 4,5$ , H–C(3)). – MS.: 370 (8,  $M^+$ ), 353 (7), 274 (3), 257 (3).

(±)-2-Cyclohexyl-3ξ-cyano-4ξ'-mesyloxymethyl-5,5-pentamethylen-1,2-tetrahydrooxazin<sup>33)</sup> (52b, Nebenisomer). Rf 0,15<sup>34)</sup>. – IR.: 2660, 2235, 1362, 1340, 1174. –  $^1\text{H-NMR}$ : 2,77 (*m*, H–C(1')); 3,02 (*s*, H<sub>3</sub>C–SO<sub>3</sub>–); 3,92 (br. *d*,  $J \approx 4,5$ , H–C(3)); 4,22 (*d* × *d*,  $J = 10$ ,  $J' = 4$ , ein H–C(1'')); 4,47 (*d* × *d*,  $J = 10$ ,  $J' = 8$ , das andere H–C(1'')). – MS.: 370 (9,  $M^+$ ), 353 (8), 274 (3), 257 (3).

*Herstellung der Iminolactone.* Die Lösung von 176 mg (1,57 mmol) Kalium-*t*-Butylalkoholat in 2 ml *t*-Butylalkohol wurde bei 60° innert 5 Min. zu einer Lösung von 0,39 mmol Mesylat, z. B. 44a, getropft. Nach 2 Std. wurde das Gemisch auf Eis gegossen, mit Äther extrahiert, die organische Phase getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, ein farbloses Öl, wurde an 15 g mit 15% Wasser desaktiviertem Kieselgel<sup>17)</sup> mit Äther/Hexan 3:1 chromatographiert. Ausbeuten s. Tabelle 8.

<sup>35)</sup> Es wurden ausschliesslich Polyäthylengeräte verwendet.

*Analytische Daten der Iminolactone<sup>36</sup>.*

( $\pm$ )-2-Cyclohexylimino-3-methyliden-7a-methyl-3aa,7aa-perhydrobenzofuran (**56**). Rf 0,13–0,41<sup>30</sup>), Sdp. 115°/0,05 Torr. – IR. (CCl<sub>4</sub>): 3090, 1685. – <sup>1</sup>H-NMR.: 1,35 (s, H<sub>3</sub>C—C(7a)); 2,48 (m, H—C(3a)); 3,43 (m, H—C(1')); 4,93 (d×d, J<sub>allyl</sub> = 2,5, J<sub>gem</sub> = 1,2, ein H—C(1'')); 5,88 (d×d, J<sub>allyl</sub> = 2,5, J<sub>gem</sub> = 1,2, das andere H—C(1'')). – MS.: 247 (100, M<sup>+</sup>), 204 (70).

( $\pm$ )-2-Cyclohexylimino-3-methyliden-5,5-pentamethylen-tetrahydrofuran (**58**). Rf 0,06–0,29<sup>30</sup>), Sdp. 120°/0,05 Torr. – UV.: 214 (7300), 233 (5500). – IR.: 1680. – <sup>1</sup>H-NMR.: 2,48 (tripletoides m, J ca. 2,5, 2 H—C(4)); 3,44 (m, H—C(1')); 5,04 (m) und 5,85 (m, 2 H—C(1'')). – MS.: 247 (100, M<sup>+</sup>), 204 (20).

*Hydrolyse der Iminolactone.* Es wurden die von Eschenmoser et al. [11] angegebenen Reaktionsbedingungen (CCl<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 60°, 72 Std.) angewendet. In der Methylcyclohexenreihe wurde die Reaktionstemperatur auf 80° erhöht (**56** → **57**). Ausbeuten s. Tabelle 8.

*Analytische Daten der α-Methyliden-γ-lactone<sup>36</sup>.*

( $\pm$ )-2-Oxo-3-methyliden-7a-methyl-3aa,7aa-perhydrobenzofuran (**57**). Rf 0,47<sup>30</sup>), Sdp. 60°/0,05 Torr. – UV.: 213 (8500). – IR.: 1770, 1670. – <sup>1</sup>H-NMR.: 1,42 (s, H<sub>3</sub>C—C(7a)); 2,66 (m, H—C(3a)); 5,34 (d, J = 2,8, ein H—C(1'')); 6,08 (d, J = 2,8, das andere H—C(1'')). – MS.: 166 (50, M<sup>+</sup>), 151 (55), 123 (100).

( $\pm$ )-2-Oxo-3-methyliden-5,5-pentamethylen-tetrahydrofuran (**59**). Rf 0,38<sup>37</sup>), Sdp. 60°/0,05 Torr. – UV.: 212 (8050). – IR.: 1764, 1665. – <sup>1</sup>H-NMR.: 1,10–2,10 (m, 10 H); 2,60 (t, J = 2,5, 2 H—C(4)); 5,46 (t, J = 2,5) und 6,07 (t, J = 2,5, 2 H—C(1'), beide t durch kleine J<sub>gem</sub> aufgespalten). – MS.: 166 (80, M<sup>+</sup>), 123 (100).

Wir danken Frau L. Golgowski, Frl. B. Brandenberg, Herrn Prof. Dr. J. Seibl, Herrn K. Hiltbrunner und den Herren D. und W. Manser für ihre Mitarbeit.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. Sauer & H. Wiest, Angew. Chem. 74, 353 (1962).
- [2] J. Sauer & D. Lang, Angew. Chem. 76, 603 (1964); J. Sauer, A. Mielert, D. Lang & D. Peter, Chem. Ber. 98, 1435 (1965).
- [3] S. Itô & I. Saito, Tetrahedron Letters 1977, 1203.
- [4] A. B. Evnin & D. Seyferth, J. Amer. chem. Soc. 89, 952 (1967); D. Seyferth & A. B. Evnin, J. Amer. chem. Soc. 89, 1468 (1967).
- [5] R. R. Schmidt, Angew. Chem. 77, 218 (1965); R. R. Schmidt, Chem. Ber. 103, 3242 (1970); R. R. Schmidt & R. Machat, Angew. Chem. 82, 322 (1970).
- [6] R. R. Schmidt, Angew. Chem. 81, 576 (1969); R. R. Schmidt, Tetrahedron Letters 1968, 3443.
- [7] R. B. Gamill, C. A. Wilson & T. A. Bryson, Synth. Commun. 5, 245 (1975); P. A. Grieco, Synthesis 1975, 67.
- [8] U. M. Kempe, T. K. Das Gupta, K. Blatt, P. Gygax, D. Felix & A. Eschenmoser, Helv. 55, 2198 (1972).
- [9] T. K. Das Gupta, D. Felix, U. M. Kempe & A. Eschenmoser, Helv. 55, 2198 (1972).
- [10] P. Gygax, T. K. Das Gupta & A. Eschenmoser, Helv. 55, 2205 (1972).
- [11] M. Petrzilka, D. Felix & A. Eschenmoser, Helv. 56, 2950 (1973).
- [12] S. Shatzmiller, P. Gygax, D. Hall & A. Eschenmoser, Helv. 56, 2961 (1973).
- [13] S. Shatzmiller & A. Eschenmoser, Helv. 56, 2975 (1973).
- [14] P. S. Wharton & D. H. Bohlen, J. org. Chemistry 26, 3615 (1961); P. S. Wharton, J. org. Chemistry 26, 4781 (1961).
- [15] G. Ohloff, J. Becker & K. H. Schulte-Elte, Helv. 50, 705 (1967); A. Eschenmoser, D. Felix & G. Ohloff, Helv. 50, 708 (1967); J. Schreiber, D. Felix, A. Eschenmoser, M. Winter, F. Gautschi, K. H. Schulte-Elte, E. Sundt, G. Ohloff, J. Kalvoda, H. Kaufmann, P. Wieland & G. Anner, Helv. 50, 2101 (1967).

<sup>36</sup>) Für die analytischen Daten von **54** und **55** vgl. [11].

<sup>37</sup>) Merck Kieselgel 60, Fertigplatten F<sub>254</sub>, Äther/Hexan 1:1.

- [16] G. B. Payne, J. Amer. chem. Soc. 81, 4901 (1959); G. B. Payne, J. Amer. chem. Soc. 80, 6461 (1958).
- [17] J. Nat. Cancer Inst. 39, 1213 (1967); J. Nat. Cancer Inst. 37, 825 (1966).
- [18] F. Kröhnke, Liebigs Ann. Chem. 604, 203 (1957); D. H. R. Barton, M. J. Day, R. H. Hesse & M. M. Peche, J. chem. Soc. Perkin I 1975, 1764.
- [19] H. C. Marsmann & H. G. Horn, Z. Naturforschung B27, 1448 (1972); H. W. Roesky & H. H. Giere, Z. Naturforschung B25, 773 (1970); M. Schmeisser, P. Sartori & B. Lippesmeier, Chem. Ber. 103, 868 (1970).
- [20] G. Simchen & W. Kohler, Synthesis 1976, 259.
- [21] H. Vorbrüggen & K. Krolikiewicz, Angew. Chem. 87, 417 (1975).
- [22] W. Rundel in «Methoden der Org. Chemie», Houben-Weyl, 4. Aufl. Band 10/4, S. 418ff, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1968.
- [23] K. R. Lindner, Diss. ETH Nr. 5701 (1976).
- [24] E. J. Corey & A. Venkateswarlu, J. Amer. chem. Soc. 94, 6190 (1972).
- [25] Ch. Lüthy, H. R. Schlatter & W. Graf, Helv. 57, 1060 (1974) und die dort zitierten Literaturstellen [4] und [5].
- [26] H. R. Schlatter, Chr. Lüthy & W. Graf, Helv. 57, 1044 (1974).
- [27] D. T. Mitchell, P. Shildneck & J. Dustin, Industr. Engineering Chemistry, Analyt. Ed. 16, 754 (1944).
- [28] J. L. Jungnickel, Org. Analysis, Vol. 1, S. 134, Interscience Publisher Inc., New York, 1953.
- [29] M. Riediker & W. Graf, Helv. 1979, in Vorbereitung.

## 29. Pyrrole Ligands. III<sup>1)</sup>). The Stability of Dipyrromethenato Complexes of Cu(II) and Ni(II) in Aqueous Solutions

by Hans Stünzi and Giorgio Anderegg

Laboratorium für Anorg. Chemie, ETHZ, Universitätstrasse 6, CH-8092 Zürich

Dedicated to the memory of late Prof. Gerold Schwarzenbach

(9.X.78)

### Summary

The protonation and complex formation of the new ligand 3,3',5,5'-tetramethyl-dipyrromethene-4,4'-dicarboxylate in aqueous solutions was investigated by alkalimetric titrations and spectrophotometric measurements ( $25^\circ$ ,  $I=1$  ( $\text{KNO}_3$ )). The  $pK$  values for the N-H groups are 8.03 and 16.1 and  $\log\beta_2$  of the complexes with Cu(II) and Ni(II) are 31.0 and 24.4, respectively. Comparison with other ligands shows that the dipyrromethenato group acts as a normal rigid aromatic dinitrogen ligand, despite the charge on one nitrogen atom.

**Introduction.** – Since 1923 [2] dipyrromethenes and their complexes with metal ions have been investigated in nonaqueous solvents or in the crystalline state by sophisticated methods [3–5]. Nevertheless only one qualitative investigation of the protonation and deprotonation of these biologically important ligands was made [6] and nothing is known about the stability of their complexes in aqueous solu-

<sup>1)</sup> Part II see [1].