

INTRAMOLEKULARE CYCLOADDITIONEN VON N-ALKYL-C-PHOXYMETHYL-NITRONEN

AN ORTHO-STAENDIGE C=C-DOPPELBindungen

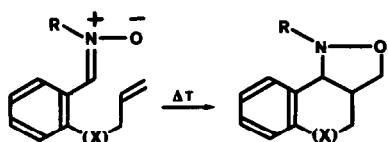
Wolfgang Oppolzer und Kathrin Keller

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, Sandoz AG., CH-4002 Basel

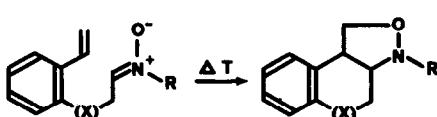
(Received in Germany 7 September 1970; received in UK for publication 22 September 1970)

Intramolekulare Additionen von N-Alkyl-benzaldoximen an C=C-Doppelbindungen (vgl. Schema I) erwiesen sich, nicht zuletzt dank ihrer ausgeprägten Stereospezifität, als leistungsfähige Reaktionen zum Aufbau neuartiger Heterocyclen^(1,2). Ähnliche Vorteile liess auch die durch Austausch der Positionen von Dipol und Dipolarophil abgeleitete Reaktionsvariante (vgl. Schema II) erwarten.

SCHEMA T



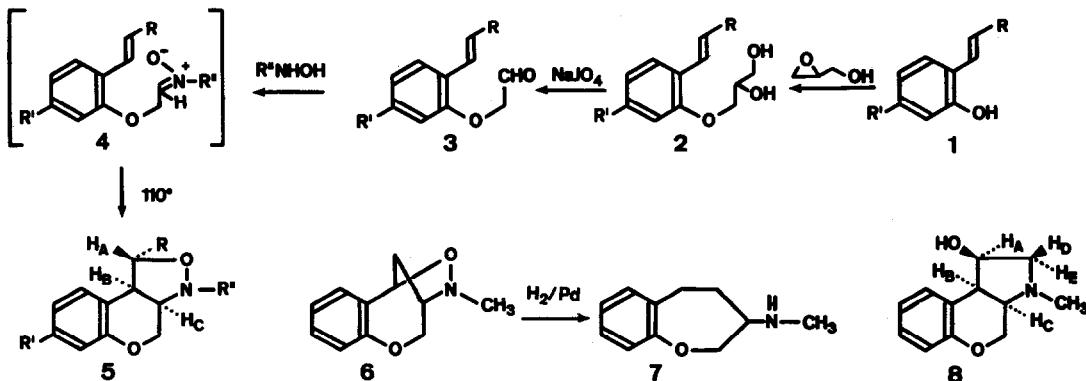
SCHEMA II



o-Vinylphenol (1, R=R'=H) wurde mit Glyceringlycid zum Diol 2, R=R'=H umgesetzt, (siehe Tabelle I) das sich mit Natriummetaperjodat quantitativ zum Aldehyd 3, R=R'=H (Smp. 60-61°) spalten liess.

TABELLE II

Prod.	R	R'	Ausb.	Smp. °	Methode
2	H	H	66%	90-2	1 + 0,1 Aequ. NaH + 2 Aequ. Glycerin-glycid in Dimethoxyäthan 4 - 16 Std. 85°
2	COOC ₂ H ₅	H	40%	93-4	
2	COOC ₂ H ₅	OCH ₂ C ₆ H ₅	60%	92-3	1 + 0,2 Aequ. N-Aethyl-diisopropylamin + 2 Aequ. Glycerin-glycid in Hexamethylphosphorsäuretriamid 48 Std. 80°



Der Aldehyd **3**, $R=R'=H$ kann ohne weitere Reinigung direkt mit N-Methylhydroxylamin in siedendem Toluol über 3 Std. zur Reaktion gebracht werden. Dabei erhielt man nur 10% d.Th. an *cis*-ver-

knüpftem Benzopyrano[3,4-c]isoxazol **5**, $R=R'=H, R''=CH_3$, dessen Konfiguration aus der im NMR-Spektrum sichtbaren Kopplung $J_{AB}=8\text{Hz}$ hervorgeht, während das 3,6-Methano-1,5,4-benzodioxazocin **6**, (Smp. 90-92°), dessen Struktur durch hydrogenolytischen Abbau zu dem Amin **7** gesichert wurde, in 40% Ausbeute anfiel.

TABELLE II

Prod.	R	R'	R''	Ausb. (*)	Smp. °
5	H	H	CH ₃	10%	0el
5	COOC ₂ H ₅	H	CH ₃	58%	52-4
5	COOC ₂ H ₅	OCH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	43%	(.HCl) 118-20
5	COOC ₂ H ₅	OCH ₂ C ₆ H ₅	i-C ₃ H ₇	50%	63-5

(*): berechnet auf
eingesetztes Glykol **2**

Die im Laufe der Cycloaddition des intermediären Nitrons **4**, $R=R'=H, R''=CH_3$ offenkundige Bevorzugung der zum überbrückten Ring-System **6** führenden Orientierung ist vermutlich auf die asymmetrische Substitution der beteiligten Doppelbindung durch einen Phenylrest zurückzuführen. Um die Addition in die gewünschte Richtung zu lenken, schien es angezeigt, dem mutmasslichen Einfluss des Phenyl-Substituenten mittels einer "Symmetrisierung" der Doppelbindung, z.B. durch Ersatz von R=H gegen R=COOC₂H₅ entgegenzuwirken. In der Tat lieferte die Umsetzung des auf analoge Weise hergestellten Aldehyds **3**, $R=COOC_2H_5, R'=H$ (s.Tabelle I) mit N-Methylhydroxylamin ausschliesslich das anellierte Produkt **5**, $R=COOC_2H_5, R'=H, R''=CH_3$ (s.Tabelle II), dessen cis-Verknüpfung NMR-spektroskopisch durch die Kopplung $J_{BC}=6,5\text{Hz}$ belegt wird. Die relative Konfiguration der Zentren 1 und 9b, der die trans-Kopplung $J_{AB}=7\text{Hz}$ entspricht, wird durch weiter unten angeführte Daten eindeutig festgelegt. Im Einklang mit unseren Erwartungen erfolgte hiemit der synchrone Aufbau von drei Chiralitätszentren stereospezifisch, wobei die olefinische Konfiguration erhalten blieb. Gleichfalls einheitlich verlief die Umsetzung des am Aromaten substituierten Aldehyds **3**, $R=COOC_2H_5, R'=OCH_2C_6H_5$ mit N-Methylhydroxylamin oder mit N-Isopropylhydroxylamin (s.Tabelle II). Zusätzliche präparative Aspekte eröffnet die selektive Spaltbarkeit der N-O-Bindung: z.B. liess sich der Ester **5**, $R=COOC_2H_5, R'=H, R''=CH_3$ durch Behandlung mit 1) LiAlH₄, 2) TsCl/Pyridin in das O-Toluolsulfonat **5**, $R=CH_2OTs, R'=H, R''=CH_3$ (Smp. 82-5°, Ausb. 78%) überführen, weches mit Pd/H₂ in Aethanol in 92% Ausbeute das Benzopyrano[3,4-b]pyrrol **8** (Smp.(TsOH):151-3°) ergab. Die all-cis-Konfiguration des sek. Alkohols **8** kann aus den NMR-spektroskopisch beobachteten vicinalen Kopplungskonstanten $J_{AB}=5,5\text{Hz}$, $J_{BC}=10\text{Hz}$, $J_{AD} \sim 0\text{Hz}$ und $J_{AE}=3\text{Hz}$ eindeutig abgeleitet werden, womit auch die Konfiguration des Esters **5**, $R=COOC_2H_5, R'=H, R''=CH_3$ sichergestellt ist.

Die hier beschriebenen Verbindungen sind mittels Elementaranalysen, IR- und durch Doppelresonanz-Messungen ergänzten NMR-Spektren charakterisiert.

L I T E R A T U R

- 1) W.Oppolzer und K.Keller, Tetrahedron letters 1970, 1117
- 2) W.Oppolzer und H.P.Weber, ibid. 1121, 3034