

1,3-Dipolare Cycloadditionen, 71¹⁾

Zur Anlagerung des Benzonitriloxids an α, β -ungesättigte Carbonsäureester

Manfred Christl²⁾, Rolf Huisgen* und Reiner Sustmann³⁾

Institut für Organische Chemie der Universität München, D-8000 München 2, Karlstraße 23

Eingegangen am 9. Mai 1973

Benzonitriloxid (**2**) addiert sich an Acrylsäure-methylester zu den orientierungsisomeren 3-Phenyl-2-isoxazolin-5- und -4-carbonsäureestern (**4** und **7**) im Verhältnis 96:4, während Methacrylsäure- und Methylenmalonsäureester ausschließlich die 5-Carbonester (**11**, **26**) liefern. Bei den Additionen an Crotonsäure- und Zimtsäureester (\rightarrow **12/13**, **15/17**) nimmt der Anteil am 4-Carbonester zu; 3,3-Dimethylacrylsäureester und 3-Dimethylaminoacrylsäureester ergeben nur noch die 4-Carbonester (**14** bzw. **10** aus **27**). — Die 2-Addukte an Maleinsäure- und Fumarsäure-dimethylester äquilibrieren in Lösung zum 9:91-Verhältnis von **20** und **22**, was den Nachweis der Stereospezifität bei der Cycloaddition erschwert. — Propiolsäure-, Tetrolsäure- und Phenylpropiolsäure-methylester treten mit **2** zu Gemischen von Isoxazol-5- und -4-carbonestern zusammen (**29/10**, **31/33**, **32/35**); der Anteil des letzteren steigt von 28 auf 99%. Die Orientierungen bei Additionen von **2** und Diphenylnitrilimin (**3**) werden verglichen.

1,3-Dipolar Cycloadditions, 71¹⁾

Additions of Benzonitrile Oxide to α, β -Unsaturated Carboxylic Esters

Benzonitrile oxide (**2**) reacts with methyl acrylate to give the orientational isomers, methyl 3-phenyl-2-isoxazoline-5- and -4-carboxylates (**4** and **7**) in a 96:4 ratio, while methacrylic and methylenemalonic ester produce only the 5-carboxylates (**11**, **26**). In the additions of **2** to crotonic and cinnamic ester (\rightarrow **12/13**, **15/17**) the percentage of the 4-carboxylic ester increases; methyl 3,3-dimethylacrylate and methyl 3-dimethylaminoacrylate furnish the 4-carboxylic esters exclusively (**14** or **10** from **27**). — The adducts of **2** to dimethyl maleate and dimethyl fumarate equilibrate in solution to a 9:91 ratio of **20** and **22**, rendering the evidence for stereospecificity somewhat inconclusive. — Propiolic, tetrol, and phenylpropiolic acid methyl ester combine with **2** to form mixtures of isoxazole-5- and 4-carboxylates (**29/10**, **31/33**, **32/35**) in which the proportion of the latter rises from 28 to 99%. The orientations in benzonitrile oxide and diphenylnitrilimine additions are compared.

Die Reaktionen des Benzonitriloxids (**2**) mit α, β -ungesättigten Carbonsäuren und ihren Estern wurden von italienischen Arbeitskreisen eingehend untersucht⁴⁾. Zur Neubearbeitung veranlaßten uns einerseits die inzwischen verbesserten analytischen Methoden, andererseits

¹⁾ K. Bast, M. Christl, R. Huisgen, W. Mack und R. Sustmann, Chem. Ber. 106, 3258 (1973), vorstehend.

²⁾ Aus der Dissertation M. Christl, Univ. München 1969.

³⁾ Aus der Dissertation R. Sustmann, Univ. München 1965.

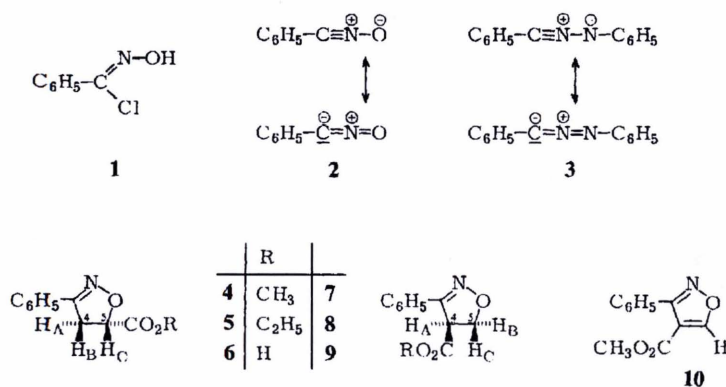
⁴⁾ Eine Übersicht bietet die Monographie von C. Grundmann und P. Grünanger, The Nitrile Oxides, Springer-Verlag, Berlin 1971.

die interessanten Orientierungsphänomene, die bei den Cycloadditionen der Nitrilimine an α,β -ungesättigte Carbonester beobachtet wurden⁵). Die Nitrilimine sind die „nächsten Verwandten“ der Nitroxide in der Systematik der 1,3-Dipole⁶). Ein Teil unserer Befunde war Gegenstand einer Kurzmiteilung⁷).

A. Acrylsäureester, Acrylsäure

Aus Acrylsäure-methylester und Benzonitriloxid (**2**) wurde schon früher in 74proz. Ausbeute das 3-Phenyl-5-methoxycarbonyl-2-isoxazolin (**4**) isoliert und strukturell gesichert⁸). Bei der langsamen Freisetzung von **2** aus Benzohydroximoylchlorid (**1**) mit Triäthylamin in eiskaltem Äther in Gegenwart überschüssigen *Methyl-acrylats* fiel zu 98% ein kristallines Rohprodukt an, aus dem 94% reines **4** hervorgingen. Die schichtchromatographische Aufarbeitung der Mutterlauge von **4** erlaubte die Isolierung des stellungsisomeren Isoxazolins **7**. Zum Strukturbeweis bromierten wir **7** mit *N*-Bromsuccinimid und spalteten HBr mit Natriumacetat/Eisessig ab; *Bianchi* und *Grünanger*⁹) führten diese Methode zur Aromatisierung von 2-Isxazolinen ein. Der resultierende 3-Phenyl-4-isoxazolcarbonsäure-methylester (**10**) war unabhängig zugänglich.

Die Gaschromatographie des rohen Cycloaddukts ergab das Isomerenverhältnis **4**:**7** = 96,4:3,6. Im quantitativ erhaltenen Cycloaddukt aus **2** und Acrylsäure-*äthyl*-ester fanden sich die analogen Produkte **5** und **8** zu 97,2 bzw. 2,8%. Die Addition des Diphenylnitrilimins (**3**) an Acrylsäureester lieferte ausschließlich den 1,3-Diphenyl-2-pyrazolin-5-carbonsäureester^{5,10}); die Nachweisgrenze des 4-Carbonesters betrug 1%.



Mukaiyama und *Hoshino*¹¹) überführten Nitroalkane mit Phenylisocyanat und Triäthylamin in Nitriloxide. Auf diese Weise aus Phenylnitromethan bei 50°C erzeugtes **2** trat mit Acrylsäure-methylester zu 96% der Addukte **4** und **7** zusammen. Die NMR-Analyse zeigte 4,4% **7** im Gemisch an; trotz der höheren Temperatur ist die

⁵) R. Huisgen, R. Sustmann und G. Wallbillich, Chem. Ber. **100**, 1786 (1967).

⁶) R. Huisgen, Angew. Chem. **75**, 604 (1963); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **2**, 565 (1963).

⁷) M. Christl und R. Huisgen, Tetrahedron Lett. **1968**, 5209.

⁸) A. Quilico, G. Stagno d'Alcontres und P. Grünanger, Gazz. Chim. Ital. **80**, 479 (1950).

⁹) G. Bianchi und P. Grünanger, Tetrahedron **21**, 817 (1965).

¹⁰) R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbillich und H. Knupfer, Tetrahedron **17**, 3 (1962).

¹¹) T. Mukaiyama und T. Hoshino, J. Amer. Chem. Soc. **82**, 5339 (1960).

Übereinstimmung mit dem Versuch, bei dem **1** als Ausgangsmaterial diente, sehr gut. Die innerhalb der Versuchsfehler gleiche Konkurrenzkonstante der beiden Additionsrichtungen sichert die gemeinsame Zwischenstufe **2** beider Reaktionswege.

Im NMR-Spektrum von **4** verrät sich die starke Entschirmung des 5-H (τ 4.85) durch Estergruppe und Ringsauerstoff im ABX-System der Ringprotonen, dessen τ - und J -Werte mit Hilfe der Teilspektrenanalyse¹²⁾ gewonnen wurden. Für die Zuordnung von H_A und H_B war die unterschiedliche *vic.* Kopplung, $J_{cis} > J_{trans}$, maßgebend im Einklang mit einem größeren Erfahrungsmaterial an 2-Pyrazolinen und 2-Isloxazolinen¹³⁾. Für die Ringprotonen im Isomeren **7** ließ die entschirmende Wirkung der 4-Carbonester-Gruppe und des Ringsauerstoffs ähnliche chemische Verschiebungen voraussehen. Die drei τ - und drei J -Werte des ABC-Systems wurden mit dem Programm NMREN-NRIT¹⁴⁾ rechnerisch ermittelt (Abb. 1), wobei sich die Zuordnung auf den negativen Wert von J_{gem} sowie auf $J_{cis} > J_{trans}$ gründete.

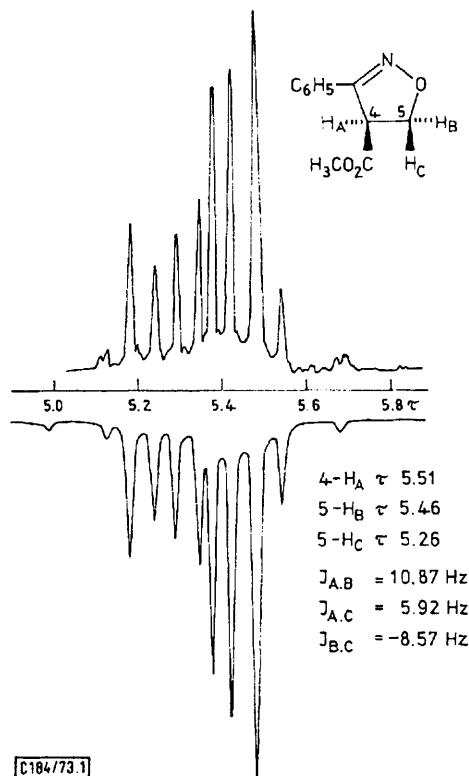


Abb. 1. Ausschnitt aus dem NMR-Spektrum des 3-Phenyl-2-isoxazolin-4-carbonsäuremethylesters (**7**) bei 60 MHz in $CDCl_3$ mit TMS als innerem Standard (oben); unten berechnetes ABC-Spektrum

¹²⁾ R. A. Hoffmann, S. Forsén und B. Gestblom, Analysis of NMR Spectra, in NMR Grundlagen und Fortschritte (Herausgeber P. Diehl, E. Fluck und R. Kosfeld), Bd. 5, S. 65, Springer Verlag, Berlin 1971.

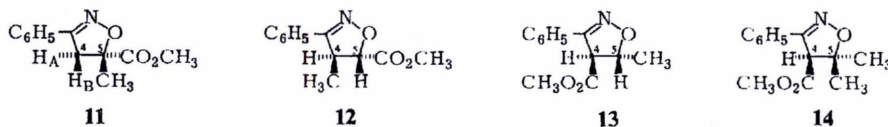
¹³⁾ R. Sustmann, R. Huisgen und H. Huber, Chem. Ber. **100**, 1802 (1967).

¹⁴⁾ R. C. Ferguson und D. W. Marquart, J. Chem. Phys. **41**, 2087 (1964).

Grünanger und Vita Finzi¹⁵⁾ erhielten aus **2** und Acrylsäure die 5-Carbonsäure **6**. Wir behandelten das rohe Cycloaddukt mit Diazomethan und gelangten zu 82% eines Gemischs, in dem **4** und **7** in ähnlichem Verhältnis vorlagen wie bei der direkten Addition von **2** an Methyl-acrylat. Auch hier traten somit beide orientierungs-isomeren Säuren **6** und **9** im Produkt auf. Dank der hohen dipolarophilen Aktivität der Acrylsäure-CC-Doppelbindung läuft die Cycloaddition der 1,3-Addition des Carboxyls an **2**¹⁶⁾ — das erwartete *N*-(Acryloyloxy)benzamid wurde nicht beobachtet — den Rang ab.

B. Methyl-substituierte Acrylsäure-methylester

Das schon von Quilico, Stagno d'Alcontres und Grünanger⁸⁾ strukturell gesicherte **11**, aus **2** und Methacrylsäure-methylester hervorgehend, isolierten wir unter unseren Bedingungen zu 95%. Das schon beschriebene NMR-Spektrum¹³⁾ stützt diese Orientierung. Propylen liefert das 5-Methyl-2-isoxazolin¹⁾; die zusätzliche Estergruppe im Methacrylsäureester läßt keine andere Additionsrichtung als die zu **11** führende erwarten.



Schwerer vorauszusagen war die Situation für Crotonsäure-methylester, der als inert gegenüber **2** beschrieben wurde¹⁷⁾. Bei der *in situ*-Reaktion mit **2** gelangten wir zu 85% eines Isomerengemischs, das **12** und **13** im 34:66-Verhältnis (NMR-Analyse) enthält; die schichtchromatographische Trennung gelang. Die Strukturzuordnung folgte eindeutig aus τ -Werten und Aufspaltung der Ringprotonen-Signale¹³⁾. Benachbarte Phenylreste verursachen eine Hochfeld-Verschiebung von Estermethyl-Signalen; das OCH₃-Singulett in **12** bei τ 6.22 und in **13** bei 6.36 stehen in Einklang mit der getroffenen Zuordnung. Auch die Acrylsäure-methylester-Addukte **4** (OCH₃ τ 6.21) und **7** (6.35) gehorchen dieser Regel. Diphenylnitrilimin (**3**) erbrachte entsprechende Crotonsäure-methylester-Addukte im Verhältnis 64:36⁵⁾.

Die in die Isoxazolin-5-Position dirigierende Kraft der Methylgruppe ist somit bei der **2**-Addition etwas größer (bei der **3**-Anlagerung etwas kleiner) als die der Estergruppe. Dieser Richteffekt war bei 3,3-Dimethylacrylsäure-methylester noch ausgeprägter; aus der **2**-Addition gingen 80% des kristallinen 4-Carbonesters **14** hervor, ohne daß das Orientierungsisomere nachweisbar war. Im entsprechenden Diphenylnitrilimin-Cycloaddukt traten 4- und 5-Carbonsäureester im 90:10-Verhältnis⁵⁾ auf. Das OCH₃-Singulett bei τ 6.33 im NMR-Spektrum von **14** zeigt die 4-ständige Estergruppe an. Das später zu besprechende Acetonitriloxid-Addukt¹⁸⁾ stützt Formel **14**.

¹⁵⁾ P. Grünanger und P. Vita Finzi, Rend. Accad. Naz. Lincei **26**, 386 (1959).

¹⁶⁾ l. c. 4), Kap. VI, F, S. 155.

¹⁷⁾ A. Quilico, Isoxazoles and Related Compounds in The Chemistry of Heterocyclic Compounds (Herausgeber A. Weissberger), Bd. XVII, S. 100, Interscience Publ., New York 1962.

¹⁸⁾ M. Christl und R. Huisgen, Chem. Ber. **106**, 3345 (1973).

C. Zimtsäure und Methylester

Die Isolierung des 4-Carbonesters **17** in geringer Ausbeute aus **2** und *Zimtsäuremethylester* wurde beschrieben^{19,20}). Wir gelangten mit der *in situ*-Methode zu 89% eines Isomerengemischs, dessen NMR-Spektrum (Abb. 2) auf ein 30:70-Verhältnis von **15** und **17** wies. Die Ringprotonen werden durch Phenyl am gleichen C-Atom oder in *trans-vic.*-Stellung stärker entschirmt als durch die Estergruppe¹³). In Kombination mit der Tieffeldverschiebung des 5-Protons durch den Ringsauerstoff führt dies zu einem AB-Spektrum der Ringprotonen von **15** und zum AX-Typ für diejenigen von **17**. Die dem 3-Phenyl benachbarte Methylester-Gruppe von **17** absorbierte wieder bei höherem Feld (τ 6.34) als die von **15** (τ 6.17).

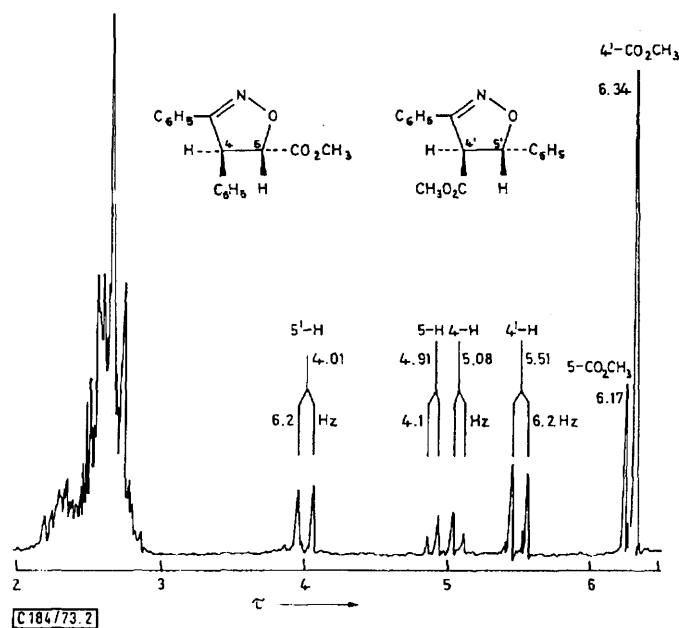


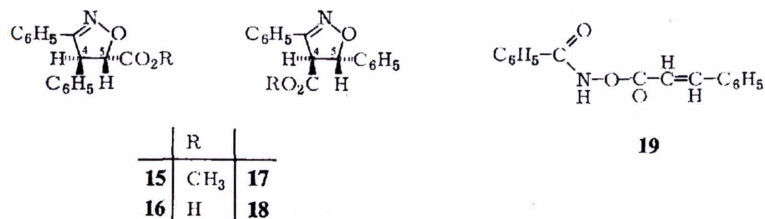
Abb. 2. NMR-Spektrum des Gemischs von 3,4-Diphenyl-2-isoxazolin-5-carbonsäure-methylester (**15**) und 3,5-Diphenyl-2-isoxazolin-4-carbonsäure-methylester (**17**) bei 60 MHz in CDCl_3 mit TMS als internem Standard

Die schichtchromatographische Trennung lieferte die kristallinen Ester **15** und **17**. Die Anreicherung des niedriger schmelzenden Addukts **17** beim Umkristallisieren aus Methanol war wohl dafür verantwortlich, daß das Isomere **15** den früheren Bearbeitern^{19,20}) entging. Schon *Monforte*¹⁹⁾ hatte die aus **17** dargestellte Carbonsäure **18** zu 3,5-Diphenyl-2-isoxazolin decarboxyliert.

Grünanger, Gandini und *Quilico*²⁰⁾ erhielten aus *Zimtsäure* und **2** 36% der 4-Carbonsäure **18** und 33% Cinnamoylbenzhydroxamsäure **19**, die wohl aus der Acyl-

¹⁹⁾ F. *Monforte*, Gazz. Chim. Ital. **82**, 130 (1952).

²⁰⁾ P. *Grünanger*, C. *Gandini* und A. *Quilico*, Rend. Ist. lombardo sci. Pt., I., Classe sci. mat. e nat. **93**, 467 (1959).



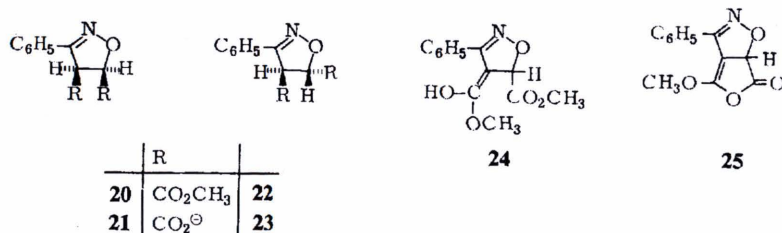
hydroximsäure (1,3-Addukt von R—CO₂H an 2) durch 1,4-Acylwanderung¹⁶⁾ hervorgeht. Wir fanden, daß es sich bei der Isoxazolin-carbonsäure um ein 21:79-Gemisch von 16 und 18 handelt; in diesem Verhältnis traten nämlich 15 und 17 nach Veresterung mit Diazomethan auf. Auch die Einwirkung von 1 auf Natrium-cinnamat ergab 19, möglicherweise wieder über 2 + freie Zimtsäure.

Dem 30:70-Verhältnis der Isoxazolin-carbonester 15 und 17 aus Zimtsäure-methylester und 2 entspricht ein 67:33-Verhältnis der analogen Diphenylnitrilimin-Addukte⁵⁾. Auf die Übereinstimmung mit den Isomerenverhältnissen der Croton-säure-methylester-Addukte von 2 und 3 sei hingewiesen.

D. Maleinsäure- und Fumarsäure-dimethylester

Mit der ätherischen Lösung von 2, das aus 1 mit wäbr. Alkali freigesetzt wurde, erzielte die italienische Arbeitsgruppe^{8, 21, 22)} hohe Ausbeuten an den stereospezifisch gebildeten Addukten 20 und 22. Die *in situ*-Arbeitsweise ist hier nicht anwendbar, da Triäthylamin schon in der Kälte die Gleichgewichtseinstellung 20 ⇌ 22 katalysiert. Wir hatten Schwierigkeiten, die Stereospezifität der beiden Cycloadditionen zu bestätigen, da sich auch schon in neutraler Lösung²²⁾, wenn auch langsamer, das Gleichgewicht der beiden Dicarbonester einstellt. Wir halten es für möglich, daß die Isolierung des kristallinen 20 aus Benzol²²⁾ und die von 22 aus Äther⁸⁾ der Abscheidung der jeweils schwerer löslichen Komponente entspricht.

Quilico und Grünanger²²⁾ erhielten beim langsamen Eindunsten methanolischer Lösungen von 20 oder 22 ein Kristallgemisch, das laut IR-Analyse 15% 20 und 85% 22 enthält. Schon bei dieser Kristallisation kann eine Auslese stattfinden. Nach unseren Beobachtungen stellte sich in Deuteriochloroform oder Methanol beim mehrtägigen Aufbewahren bei Raumtemperatur von 20 und von 22 aus ein 9:91-Gleichgewicht (NMR-Analyse) ein.



²¹⁾ A. Quilico und P. Grünanger, Gazz. Chim. Ital. **82**, 140 (1952).

²²⁾ A. Quilico und P. Grünanger, Gazz. Chim. Ital. **85**, 1250 (1955).

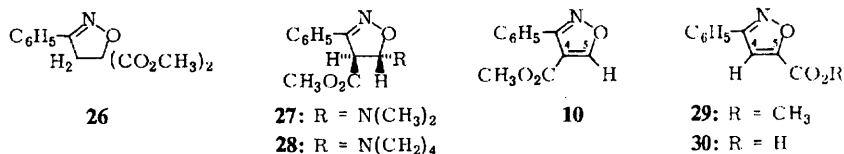
Die bei der Addition des Diphenylnitrilimins an Dimethyl-maleinat und Dimethyl-fumarat stereospezifisch gebildeten 1,3-Diphenyl-2-pyrazolin-4,5-dicarbon säureester sind in neutraler Lösung stabil; die *cis*-Form epimerisiert aber unter Triäthylamin- oder Natriumcarbonat-Katalyse¹⁰⁾. Ein Carbanion-Mechanismus trägt dieser Isomerisierung Rechnung. Die Epimerisierung in neutralem Medium weist auf eine höhere Acidität von **20** und **22**; bezüglich der Annahme der Zwischenstufe **24** schließen wir uns den italienischen Autoren²²⁾ an.

Quilico und Grünanger²¹⁾ machten die interessante Beobachtung, daß sowohl **20** als auch **22** bei der Hydrolyse mit wäßriger Natronlauge die *trans*-Dicarbon säure, beide Ester bei der Behandlung mit methanolischer Kalilauge aber die *cis*-Dicarbon säure erbrachten! Die Ketenacylal-Zwischenstufe **25** für die auffallende Bildung der *cis*-Dicarbon säure verantwortlich zu machen²²⁾, erscheint uns nicht sinnvoll, da **25** seinerseits alkalischer Hydrolyse unterliegen sollte und das Gleichgewicht der Dicarboxylate **21** und **23** nachweislich auf Seiten der *trans*-Form liegt. Wir bestätigen die Bildung der *cis*-Dicarbon säure aus dem *trans*-Diester **22** mit Kaliumhydroxid in kaltem Methanol, machen aber die beobachtete Abscheidung des schwerlöslichen Dikalium-Salzes von **21** für das Phänomen verantwortlich. Unter Einbeziehung der Gitterenergie des kristallinen Dikaliumsalzes scheint das thermodynamische Gleichgewicht auf der *cis*-Seite zu liegen.

Die NMR-Spektren¹³⁾ stützen die Strukturen der Dimethylester **20** und **22**. Die Kopplungskonstanten $J_{4,5} = 11.5$ und 4.9 Hz zeigen die *cis*- bzw. *trans*-Beziehung der Ringprotonen an. Das im Abschirmfeld des 3-Phenyls liegende 4-Estermethyl absorbiert bei höherem Feld (τ 6.35, 6.34) als die 5-Estergruppe (τ 6.20, 6.24).

E. Weitere substituierte Acrylsäureester

Aus der Umsetzung von **2** mit monomerem Methylmalonsäure-dimethylester gingen 53% des 5,5-Dicarbonesters **26** hervor. Die beiden Estermethylgruppen und die Ringprotonen sind jeweils isochron und geben Singulets im NMR-Spektrum. Dem gefundenen τ -Wert 6.00 für 4-H₂ steht ein aus den Substituenten-Regeln¹³⁾ berechneter von 5.90 gegenüber, während 5-H₂ des Stellungsisomeren (umgekehrte Additionsrichtung) τ 5.25 erwarten ließe.



Der Cycloaddition von **2** an 3-Dimethylaminoacrylsäure-methylester zu **27** folgte sogleich die Dimethylamin-Abspaltung unter Bildung von 78% des 3-Phenyl-4-isoxazolcarbonsäure-methylesters (**10**). Auch das Addukt **28** des 3-Pyrrolidinoacrylsäureesters erlitt das gleiche Schicksal, wie aus den Gaschromatogrammen von Konkurrenzversuchen mit diesem Dipolarophil hervorging²³⁾. Stork und McMurry²⁴⁾

²³⁾ K. Bast, M. Christl, R. Huisgen und W. Mack, Chem. Ber. **106**, 3312 (1973).

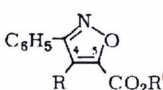
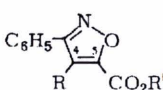
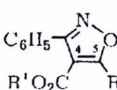
²⁴⁾ G. Stork und J. E. McMurry, J. Amer. Chem. Soc. **89**, 5461 (1967).

erhielten ebenfalls aromatische Isoxazole aus *N*-disubstituierten 3-Aminoacrylsäureestern und Nitriloxiden. Alle bisher untersuchten Enamine^{1, 25)} nehmen Nitriloxide so auf, daß die Aminfunktion in der Isoxazolin-5-Stellung erscheint.

F. Acetylcarsbonsäureester

Propiolsäure-methylester vereinigte sich mit **1** und Triäthylamin zu 98% Cycloaddukt, das laut NMR-Analyse den 5-Carbonester **29** und den 4-Carbonester **10** im 72:28 Verhältnis enthielt. Die beiden Isomeren wurden durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol getrennt. Die Unterschiede der chemischen Verschiebungen des 5-H von **10** (τ 1.04) und des 4-H von **29** (τ 2.79) werden durch die Nachbarschaft des Ringsauerstoffs verursacht. Die Lage der Estermethyl-Singulets — τ 6.25 in **10** und 6.05 in **29** — spiegelt die unterschiedliche Entfernung vom 3-Phenyl wider. Die Dehydrierung von **4** zu **29** beinhaltet einen weiteren Strukturbeweis. Die alkalische Hydrolyse von **29** erbrachte die Säure **30**, die früher aus **2** und freier Propiolsäure bereitet wurde²⁶⁾.

War die orientierende Kraft der Carbonester-Gruppe im Propiolsäureester schon gering, einem $\Delta\Delta G^\ddagger = 0.51$ kcal/mol für die beiden Additionsrichtungen entsprechend, so genügte die Methylgruppe des *Tetrolsäure-methylesters*, um eine Umkehr der Orientierung auszulösen. Zu 83% isolierte man den kristallinen 4-Carbonester **33**. Die NMR-Untersuchung des Mutterlaugen-Anteils brachte auch den stellungsisomeren 5-Carbonester **31** an den Tag. Auf das Gesamtprodukt bezogen, resultierte das Verhältnis 1.3:98.7 für **31** zu **33**. Das kommt einem Vorzug der umgekehrten Additionsrichtung um $\Delta\Delta G^\ddagger = 2.4$ kcal/mol gleich.

	R	R'	
	CH ₃	CH ₃	31
	CH ₃	H	34
	C ₆ H ₅	CH ₃	32
	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	36
	C ₆ H ₅	H	37
		CH ₃	33
		H	35

Die Dehydrierung der Crotonsäureester-Addukte diente der strukturellen Sicherung: **12** → **31** und **13** → **33**. Die NMR-Spektren bestätigen die Formeln **31** und **33**. C-Methyl und Ester-Methyl absorbieren in der Stellung 4 bei höherem Feld (τ 7.60 in **31**, 6.24 in **33**) als in 5-Position (τ 7.28 in **33**, 6.02 in **31**). Die Ursache dürfte einmal in der Tieffeldverschiebung durch den Ringsauerstoff, zum anderen im Einfluß der 3-Phenyl-Gruppe liegen. Methyl- oder Estergruppe in 4-Stellung stören die Koplanarität des 3-Phenyls mit dem Isoxazolring. 4-Methyl und 4-Methoxycarbonyl geraten in den diamagnetischen Abschirmkegel des quergestellten Benzolkerns.

Diphenylnitrilimin (**3**) addiert sich an Methyl-propiolat zum 2-Pyrazolin-5- und -4-carbonester im 78:22 Verhältnis⁵⁾, also sehr gut mit der von **2** befolgten Orientierung übereinstimmend. Etwas größer ist die Abweichung bei Tetrolsäureester, nämlich 1.3:98.7 für **2** versus 23:77 für **3**²⁷⁾.

²⁵⁾ M. E. Kuehne, S. J. Weaver und P. Franz, J. Org. Chem. **29**, 1582 (1964).

²⁶⁾ A. Quilico und G. Speroni, Gazz. Chim. Ital. **76**, 148 (1946).

²⁷⁾ Dissertation W. Fliege, S. 46, Univ. München 1969.

Die italienischen Autoren²⁶⁾ beschrieben bereits das Addukt **34**, das sie aus **2** und freier Tetrolsäure in geringer Ausbeute erhielten. Zum Produkt **37** gleicher Orientierung, auf die Carboxylgruppe bezogen, gelangten sie bei der 2-Anlagerung an freie Phenylpropionsäure. *Arbasino* und *Grünanger*²⁸⁾ isolierten 75% **35** aus *Phenylpropionsäuremethylester* und **2**, das thermisch aus **1** unter HCl-Abspaltung erzeugt wurde. Unsere *in situ*-Arbeitsweise erbrachte mit diesem Dipolarophil 94% des kristallinen Addukts **35**; die NMR-Analyse der Mutterlauge verriet auch den 5-Carbonester **32**. **32** und **35** lagen im rohen Cycloaddukt im Verhältnis 1.2:98.8 vor. Die NMR-Singulets der Methylester-Gruppen — bei τ 6.08 für **32** und bei 6.35 für **35** — bestätigen die oben diskutierte Regel.

Die Aromatisierung der beiden 2-Isloxazoline **15** und **17** aus Zimtsäureester und **2** ergab mit **32** und **35** identische Isloxazole. Schließlich sei erwähnt, daß das Hauptprodukt aus Phenylpropionsäure-äthylester und **2** übereinstimmte mit **36**, das früher aus Benzoylessigsäure-äthylester und **2** erhalten wurde²⁶⁾; auch die freien Säuren **37** waren identisch.

G. Orientierungsprobleme

Aus der Konkurrenz von Paaren ungesättigter Verbindungen um Benzonitriloxid werden in einer nachstehenden Arbeit relative Additionskonstanten abgeleitet²³⁾. Es bedarf der Kenntnis der Additionsrichtungen, um partielle Geschwindigkeitskonstanten und Substituenten-Beiträge zu ermitteln. Die Tab. vergleicht zusammenfassend die Isomerenverhältnisse, die aus **2** und **3** mit α,β -ungesättigten Carbonestern erhalten wurden. Die für **3** etwas stärkere, in die 5-Position dirigierende Wirkung der Carbonester-Gruppe bietet den auffallendsten Unterschied der sonst sehr ähnlichen Reihen.

Tab. Isomerenverhältnisse der Cycloaddukte zweier Nitriliumbetaine an α,β -ungesättigte Carbonsäureester

Dipolarophil	Benzonitriloxid (2) gibt 2-Isloxazolin- 5-ester : 4-ester	Diphenylnitrilimin (3) gibt 2-Pyrazolin- 5-ester : 4-ester
Acrylsäure-methylester	96.4:3.6	100:0
Methacrylsäure-methylester	100:0	100:0
Crotonsäure-methylester	34:66	64:36
3,3-Dimethylacrylsäure- methylester	0:100	10:90
Zimtsäure-methylester	30:70	67:33
Methylenmalonsäure-dimethyl- ester	100:0	
3-Dimethylaminoacrylsäure- methylester	0:100	0:100
Propionsäure-methylester	72:28	78:22
Tetrolsäure-methylester	1.3:98.7	23:77
Phenylpropionsäure-methylester	1.2:98.8	4:96

²⁸⁾ *M. Arbasino* und *P. Grünanger*, *Ric. Sci.* **34**, 561 (1964) [*C. A.* **63**, 6985 (1965)].

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie schulden wir Dank für die Förderung dieser Arbeit. Herrn Dr. H. Bestian, Farbwerke Hoechst, sei für die Überlassung von Dimethylacrylsäureester aufrichtig gedankt. Herrn H. Schulz und Frau M. Schwarz danken wir für die Ausführung der Mikroanalysen, Herrn H. Huber, Frau R. Kopp und Frau R. Rose für die Aufnahme der IR- und NMR-Spektren.

Experimenteller Teil

Acrylsäureester und Acrylsäure als Dipolarophile

3-Phenyl-2-isoxazolin-5-carbonsäure-methylester (4) und -4-carbonsäure-methylester (7)

a) 18.7 g (120 mmol) Benzohydroximoylchlorid (1)²⁹⁾ und 85 ml (720 mmol) Acrylsäure-methylester wurden in 300 ml absol. Äther gelöst. Unter Eiskühlung (Innentemp. 6°C) und Rühren tropfte man in 1 h 24 ml (170 mmol) Triäthylamin in 100 ml Äther zu. Man rührte weitere 30 min, wusch zur Entfernung des abgeschiedenen Triäthylammoniumchlorids mit Wasser, trocknete die Ätherlösung und entfernte das Solvens sowie überschüss. Dipolarophil. Es hinterblieben 24.2 g (98%) farblose Kristalle vom Schmp. 62–69°C. Durch Umlösen aus Methanol fielen 23.1 g (94%) reines 4 in farblosen Spießchen vom Schmp. 72–73°C (Lit.⁸⁾ 71–72°C) an.

IR (KBr): C=O 1750; schwache Aromatenbanden 1602, 1496; C=N (schwach) 1569; C–O 1218; C₆H₅-Wagging (immer fallender Intensität) 692, 766 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): C₆H₅ m τ 2.13–2.73, 5-H_C dd 4.85, OCH₃ s 6.21. Der AB-Teil des ABX-Spektrums wurde berechnet¹²⁾: 4-H_A 6.34, 4-H_B 6.39, J_{AB} = (–)17.1, J_{AC} = 6.6, J_{BC} = 12.0 Hz.

Der i. Hochvak. bei 120–130°C (Bad)/0.001 Torr destillierte, gelbe Mutterlaugenrückstand (1.03 g) kristallisierte nicht mehr und wurde schichtchromatographisch getrennt: 2 mm Kieselgel (Merck PF₃₆₆ + 254), Laufmittel Benzol/Äther (20:1), 2 mal Entwickeln, Eluieren mit Methylchlorid. 4 und 7 fluoreszieren im UV-Licht. Aus der Zone mit kleinerem R_F gewann man weiteres 4, aus Methanol Schmp. 71–72°C. Die rascher wandernde Zone gab 7 als blaßgelbes Öl; nach Destillation bei 120–130°C (Bad)/0.001 Torr 450 mg (1.8%) farbloses Öl.

IR (Film): C=O 1737; schwache Aromatenbanden 1591, 1498; C=N (schwach) 1563; C–O 1171, 1200, 1222, 1260; C₆H₅-Wagging 692, 770; starke Bande bei 906 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): siehe Abb. 1; 2 arom. H m τ 2.07–2.43, 3 arom. H m 2.43–2.76, OCH₃ s 6.35.

C₁₁H₁₁NO₃ (205.2) Ber. C 64.38 H 5.40 N 6.83

Gef. C 64.24 H 5.63 N 6.38

Mol.-Masse 214 (osmometr. in Chloroform)

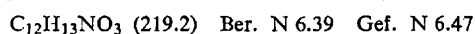
Das Isomerenverhältnis im Urgemisch bestimmte man gaschromatographisch nach Ermittlung von Eichfaktoren an künstlichen Gemischen; Siliconöl XE-60 auf Kieselgur, 1.5 m, 212°C, 1.5¹/_{at} Wasserstoff; Retentionszeiten für 7 6.0 min und für 4 10.3 min.

b) 5.64 g (41.1 mmol) Phenylnitromethan wurden mit 9.52 g (80 mmol) Phenylisocyanat, 40 ml (340 mmol) Acrylsäure-methylester und 10 Tropfen Triäthylamin unter Eiskühlung langsam gemischt. Die heftige Reaktion wurde in 1 h bei 50°C abgeschlossen. Man filtrierte 8.46 g Diphenylharnstoff ab und verdampfte den überschüss. Acrylester. Der Rückstand destillierte bei 140–180°C (Bad)/0.001 Torr und ergab 8.13 g (96%) eines blaßgelben, zu Kristallen vom Schmp. 60–67°C erstarrenden Öls. Aus Methanol kamen 7.34 g 4 als farblose Spießchen vom Schmp. 71–72°C. Im NMR-Spektrum des bei 120–130°C (Bad)/0.001 Torr destillierten Mutterlaugen-Produkts (0.69 g) bestimmte man das Isomerenverhältnis aus den Signalen des 5-H von 4 und denen der drei Ringprotonen von 7.

²⁹⁾ A. Werner und H. Buss, Ber. Deut. Chem. Ges. 27, 2193 (1894).

c) 1.56 g (10.0 mmol) **1**, gelöst in 45 ml absol. Äther, wurden bei -30°C in 15 min mit 1.6 ml (12 mmol) Triäthylamin versetzt. Man schüttelte mit Eiswasser aus, gab 0.72 g (10.0 mmol) *Acrylsäure* zu und beließ 3 h im Eisbad. Der nach Abziehen des Solvens zurückbleibende Festkörper wurde mit Diazomethan in Äther methyliert und bei $150-160^{\circ}\text{C}$ (Bad)/0.04 Torr destilliert: 1.69 g (82%) blaßgelbe Kristalle vom Schmp. $58-70^{\circ}\text{C}$. Umlösen aus Methanol erbrachte reines **4**, vom Schmp. $73-74^{\circ}\text{C}$. Im NMR-Spektrum des Mutterlaugen-Rückstandes fanden sich die Signale von **7** neben denen von **4**.

*3-Phenyl-2-isoxazolin-5-carbonsäure-äthylester (5) und -4-carbonsäure-äthylester (8)*³⁰: Die Darstellung aus **1**, *Acrylsäure-äthylester* und Triäthylamin folgte dem Verfahren a) für **4** und **7**. Ausb. 100%, Schmp. des reinen **5** 44°C .



Die gaschromatographische Analyse (2.5 at H_2) des Rohaddukts zeigte 2 Peaks mit Retentionszeiten 3.6 und 6.3 min im Verhältnis 2.8:97.2, deren größerer von **5** stammt; der kleinere geht wahrscheinlich auf **8** zurück.

Dehydrierung von 7 zu 10: 260 mg (1.27 mmol) **7** wurden in 10 ml trockenem Tetrachlorkohlenstoff mit 226 mg (1.27 mmol) *N*-Bromsuccinimid (NBS) unter Zusatz von einigen mg Azoisobutyronitril 2 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen fügte man 1.0 g (10 mmol) frisch geschmolzenes Natriumacetat und 0.34 ml (5.5 mmol) Eisessig zu und kochte 1 weitere h unter Rückfluß. Das erkaltete Reaktionsgemisch goß man in die eiskalte wäbr. Lösung von 760 mg NaOH, verdünnte mit Äther, schüttelte durch, wusch die organische Phase mit Wasser und verdampfte das Solvens. Bei $120-130^{\circ}\text{C}$ (Bad)/0.001 Torr destillierten 160 mg farbloses Öl, das sich im NMR-Spektrum als 1:1-Gemisch aus **7** und **10** erwies. Die Ausbeute der Dehydrierung betrug somit 31%. Präparative Schichtchromatographie (2 mm Kieselgel, Entwickeln mit Benzol, Elution mit Methylenechlorid) erlaubte die Trennung. Aus der Zone mit größerem R_f isolierte man *3-Phenyl-4-isoxazolcarbonsäure-methylester (10)* als blaßgelbes, nach Destillation bei $115-125^{\circ}\text{C}$ (Bad)/0.001 Torr farbloses, zu Kristallen vom Schmp. $44-48^{\circ}\text{C}$ erstarrendes Öl. Umlösen aus Methanol steigerte den Schmp. auf $52-54^{\circ}\text{C}$. IR- und NMR-Spektren identisch mit denen weiter unten beschriebener Präparate.

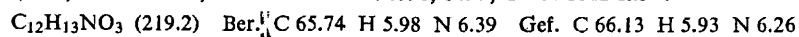
Methyl-substituierte Acrylsäure-methylester

5-Methyl-3-phenyl-2-isoxazolin-5-carbonsäure-methylester (11): 3.11 g (20.0 mmol) **1** und 16.0 g (160 mmol) *Methacrylsäure-methylester* wurden in 50 ml absol. Äther in 1 h mit 4.0 ml (29 mmol) Triäthylamin in 20 ml Äther versetzt. Nach weiteren 20 min schüttelte man mit Wasser aus und dampfte das Solvens sowie überschüss. Dipolarophil ab. Es hinterblieben 4.18 g (95%) farblose Kristalle vom Schmp. $53-56^{\circ}\text{C}$, die beim Umlösen aus Methanol farblose Tafeln mit Schmp. $58-58.5^{\circ}\text{C}$ (Lit.⁸) 60°C , Rohausb. 65%) gaben.

NMR (CDCl_3): C_6H_5 m τ 2.17–2.79, 4-H_A d 6.17 und 4-H_B d 6.79 mit $J = (-)17.5$ Hz, OCH_3 s 6.28, $\text{C}-\text{CH}_3$ s 8.34.

4-Methyl-3-phenyl-2-isoxazolin-5-carbonsäure-methylester (12) und 5-Methyl-3-phenyl-2-isoxazolin-4-carbonsäure-methylester (13): Einen gleichartigen Versuch mit 16.3 ml (160 mmol) *Crotonsäure-methylester* arbeitete man wie oben auf. Bei $140-160^{\circ}\text{C}$ (Bad)/0.1 Torr gingen 3.71 g (85%) **12** und **13** als gelbes Öl über, das nach erneuter Destillation farblos war. Die NMR-Analyse des Verhältnisses **12**:**13** im Rohprodukt beruhte auf der Flächenmessung der OCH_3 -Singulett.

IR (Film): $\text{C}=\text{O}$ 1739; Aromatenbanden 1596, 1497; $\text{C}=\text{N}$ 1562 cm^{-1} .



³⁰ Reaktion von *W. Mack*, Univ. München 1960, ausgeführt.

Die Isomeren wurden mit präparativer Schichtchromatographie rein erhalten (2 mm Kieselgel, Entwickeln mit Benzol, Elution mit Methylenchlorid), kristallisierten jedoch auch nach Destillation bei 120–130°C (Bad)/0.001 Torr nicht. **13** wanderte schneller als **12**.

NMR (CDCl₃) von **12**: C₆H₅ m τ 2.10–2.74, 5-H d 5.23 mit $J_{4,5} = 4.2$ Hz, 4-H m 5.99, OCH₃ s 6.22, C–CH₃ d 8.66 mit $J = 7.1$ Hz. – NMR (CDCl₃) von **13**: C₆H₅ m τ 2.10 bis 2.74, 5-H qui (wegen ähnlicher J -Werte) 4.96, 4-H d 5.86 mit $J_{4,5} = 6.3$ Hz, OCH₃ s 6.36, C–CH₃ d 8.61 mit $J = 6.4$ Hz.

Äthylester 13, C₂H₅ statt CH₃³⁰⁾: Aus der analogen Reaktion von **2** mit *Crotonsäure-äthylester*. Beim Umlösen aus Äthanol wurde der 4-Carbonester rein erhalten, Schmp. 66–67°C.

NMR (CCl₄): C₆H₅ m τ 2.20–2.85, 5-H qui 5.03 und 4-H d 6.03 mit $J_{4,5} = 6.5$ Hz, 5-CH₃ d 8.60 mit $J = 6.7$ Hz, OCH₂CH₃ q 5.87 und t 8.87 mit $J = 7.0$ Hz.

C₁₃H₁₅NO₃ (233.3) Ber. C 66.93 H 6.48 N 6.01 Gef. C 66.29 H 6.34 N 5.74

5,5-Dimethyl-3-phenyl-2-isoxazolin-4-carbonsäure-methylester (14)

a) Innerhalb von 1.5 h tropfte man der Lösung von 1.55 g (10.0 mmol) **1** in 50 ml 3,3-Dimethylacrylsäure-methylester 2.0 ml (15 mmol) Triäthylamin in 30 ml absol. Äther zu. Nach weiterem 1 stdg. Rühren verdünnte man mit Methylenchlorid und arbeitete wie üblich auf. Bei 105–106°C (Bad)/0.005 Torr gingen 1.86 g (80%) eines zu Kristallen vom Schmp. 68–71°C erstarrenden Öls über; farblose Tafeln, Schmp. 71–73.5°C.

NMR (CDCl₃): C₆H₅ m τ 2.21–2.80, 4-H s 5.93, OCH₃ s 6.33, 2 C–CH₃ s 8.53.

C₁₃H₁₅NO₃ (233.3) Ber. C 66.93 H 6.48 N 6.01 Gef. C 67.26 H 6.49 N 5.65

b) Man mischte 2.82 g (20.5 mmol) Phenylnitromethan mit 4.76 g (40.0 mmol) Phenylisocyanat, 20 ml (175 mmol) 3,3-Dimethylacrylsäure-methylester und 5 Tropfen Triäthylamin. Sogleich setzte die Reaktion ein, zu deren Abschluß man nach Zusatz von 30 ml Benzol 1 h rückflußkochte. Der abgeschiedene Diphenylharnstoff (3.65 g, 93%) wurde abgesaugt, das Filtrat eingengt und vom überschüss. Dipolarophil befreit. Bei 110–120°C (Bad)/0.001 Torr destillierten 3.67 g (77%) **14** vom Schmp. 60–67°C, nach Umlösen aus Äthanol 69–72°C. Das Mutterlaugen-Produkt wurde erneut i. Hochvak. destilliert; die NMR-Suche nach dem Orientierungsisomeren von **14** war vergebens.

trans-Zimtsäure und Methylester

3,4-Diphenyl-2-isoxazolin-5-carbonsäure-methylester (15) und 3,5-Diphenyl-2-isoxazolin-4-carbonsäure-methylester (17): Zu 3.11 g (20.0 mmol) **1** und 12.5 g (77 mmol) *Zimtsäure-methylester* in 50 ml absol. Äther tropfte man 4.0 ml (29 mmol) Triäthylamin in 20 ml Äther in 1 h. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man bei 180–210°C (Bad)/0.1 Torr 4.99 g (89%) gelbes Öl. Die Flächen unter den gedehnten OCH₃-Singulets des NMR-Spektrums ließen **15**:**17** = 30:70 erkennen. Anreiben mit Methanol gab Kristalle vom Schmp. 68–96°C. Auch nach 3 maligem Umlösen aus Methanol lag noch ein Gemisch **15**:**17** = 10:90 vor mit Schmp. 79–87°C.

C₁₇H₁₅NO₃ (281.3) Ber. C 72.58 H 5.37 N 4.98 Gef. C 72.30 H 5.17 N 4.76

Schichtchromatographie (2 mm Kieselgel, Benzol/Äther 20:1, 2 mal Entwickeln, Eluieren mit Methylenchlorid) trennte die Isomeren, wobei sich **15** in der Zone mit kleinerem R_F befand. Aus Methanol farblose verfilzte Nadelchen vom Schmp. 108–110°C. – NMR in Abb. 2.

IR (KBr): C=O 1755, schwache Aromatenbanden 1599, 1493; C=N (schwach) 1559; C–O 1205, 1240; C₆H₅-Wagging 687, 767, 702, 737 cm⁻¹.

Das rascher wandernde **17** kam aus Methanol in farblosen Prismen vom Schmp. 83--84°C (Lit.¹⁹⁾ 85--86°C). — NMR in Abb. 2.

IR (KBr): C=O 1725; schwache Aromatenbanden 1597, 1493; C=N (schwach) 1566; C—O 1271, 1255; C₆H₅-Wagging 689, 698, 757, 774 cm⁻¹.

Reaktion mit Zimtsäure

a) Nach *Quilico* und *Speroni*²⁶⁾ bereitete man aus 3.11 g (20.0 mmol) **1** äther. Benzonitriloxid, das man bei 0°C mit 5.96 g (36.8 mmol) *Zimtsäure* in 70 ml Äther vereinigte. Nach etwa 30 min schied sich ein farbloser flockiger Niederschlag ab, den man nach 12 h absaugte: 1.92 g (36%) mit Zers.-P. 150.5—151.5°C. Aus Methanol umgelöst, zersetzten sich die farblosen Spieße der *O-Cinnamoylbenzhydroxamsäure* (**19**) bei 169--170°C (Schmp. 169 bis 169.5°C²⁰⁾); der Zers.-P. hängt von der Aufheizgeschwindigkeit ab. — IR²⁰⁾.

C₁₆H₁₃NO₃ (267.3) Ber. C 71.90 H 4.90 N 5.24 Gef. C 72.06 H 4.96 N 5.12

Die Mutterlauge von **19** wurde bei 0°C mit äther. Diazomethan bis zur kurzzeitigen Gelbfärbung versetzt. Nach Abdampfen des Solvens destillierte man bei 155—165°C (Bad)/0.01 Torr 1.42 g (25%) eines Gemisches der 2-Isoxazolin-carbonester **15** und **17** (NMR). Aus Methanol fast farblose Kristalle vom Schmp. 58--70°C.

b) Man suspendierte 1.71 g (10.0 mmol) *Natrium-cinnamat* in der Lösung von 1.55 g (10.0 mmol) **1** in 50 ml absol. Äther. Nach 20 h bei Raumtemp. schüttelte man zur Entfernung des Natriumchlorids mit Wasser aus. Einen amorphen Niederschlag filtrierte man ab, wusch mit Wasser und löste aus Methanol um: 0.66 g (25%) **19** in farblosen Spießen vom Zers.-P. 169—170°C (Mischprobe).

Maleinsäure- und Fumarsäure-dimethylester

3-Phenyl-2-isoxazolin-trans-4,5-dicarbonsäure-dimethylester (**22**)

a) Die *in situ*-Arbeitsweise mit 3.11 g (20.0 mmol) **1**, 2.88 g (20.0 mmol) *Fumarsäure-dimethylester* und 3.2 ml (23 mmol) Triäthylamin in 100 ml absol. Äther führte zu 4.69 g (89%) Öl vom Sdp. 150—155°C (Bad)/0.005 Torr; aus Methanol 3.56 g (68%) farblose Prismen vom Schmp. 43—44.5°C (Lit.⁸⁾ 44—45°C).

IR (KBr): C=O 1735, 1752 (schlecht getrennt); C—O 1235, 1200; C₆H₅-Wagging 765, 692 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): 2 arom. H m τ 2.04—2.40, 3 arom. H m 2.40—2.77, 5-H d 4.47 und 4-H d 5.05 mit *J* = 4.9 Hz, 5-CO₂CH₃ s 6.24, 4-CO₂CH₃ s 6.34.

b) Als man nach obigem Verfahren *Maleinsäure-dimethylester* mit **2** umsetzte, gelangte man ebenfalls zu **22**, weil der zunächst entstehende *cis*-Dicarbonester **20** sich unter Triäthylamin-Katalyse zu **22** umlagerte.

3-Phenyl-2-isoxazolin-cis-4,5-dicarbonsäure-dimethylester (**20**): Ausgehend von 3.11 g (20.0 mmol) **1**, bereitete man mit Alkali äther. Benzonitriloxid, wusch mit verd. Essigsäure und mit Wasser neutral, trocknete kurz über Calciumchlorid und fügte 5.76 g (40.0 mmol) *Maleinsäure-dimethylester* in 40 ml Äther zu. Nach 24 h filtrierte man von 1.98 g (38%) farblosen Prismen vom Schmp. 82.5—83.5°C ab. Umlösen aus Äther steigerte den Schmp. auf 89 bis 90°C (Lit.⁸⁾ 91—92°C).

NMR (CDCl₃): C₆H₅ m τ 2.11—2.75, 5-H und 4-H als AB bei 4.61 und 5.19 mit *J* = 11.5 Hz, 5-CO₂CH₃ s 6.20, 4-CO₂CH₃ s 6.35.

Aus dem Mutterlauge-Rückstand gingen bei 125—145°C (Bad)/0.001 Torr 1.24 g (24%) gelbes Öl über, das kristallin erstarrte. Das NMR-Spektrum wies auf **22:20** = 57:43.

Äquibrierung der Addukte 20 und 22

a) Man löste **20** in Deuteriochloroform und nahm das NMR-Spektrum nach 10 Tagen erneut auf. Planimetrie der Estermethyl-Singulets gab **20:22** = 9:91.

b) Methanol-Lösungen von **20** und **22** wurden nach mehreren Tagen bei Raumtemp. i. Vak. eingedampft. Aufnahmen in CDCl_3 und NMR-Analyse gab in beiden Fällen **20:22** = 9:91.

Weitere substituierte Acrylsäureester

3-Phenyl-2-isoxazolin-5,5-dicarbonsäure-dimethylester (26): Die Basenempfindlichkeit des Dipolarophils erforderte eine veränderte Arbeitsweise. Aus 1.56 g (10.0 mmol) **1** in 50 ml absol. Äther stellte man sich durch Zutropfen von 1.01 g (10.0 mmol) Triäthylamin bei -20°C eine Lösung von **2** her. Nach 15 min wurde filtriert und in das eisgekühlte Filtrat monomerer *Methylenmalonsäure-dimethylester*³¹⁾ eindestilliert, der sich durch thermische Depolymerisation aus 5 g (34 mmol) Polymerem bei $220-250^\circ\text{C}$ bildete. Nach 2 h engte man ein und destillierte bei $140-190^\circ\text{C}$ (Bad)/0.001 Torr 3.48 g farblose, zum Teil kristallisierende Flüssigkeit. Mehrfaches Umlösen aus Methanol erbrachte 1.40 g (53%) farblose Kristalle vom Schmp. $71-72^\circ\text{C}$.

NMR (CDCl_3): C_6H_5 m τ 2.16–2.71, CH_2 s 6.00, 2OCH_3 s 6.15.

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ (263.2) Ber. C 59.32 H 4.98 N 5.32

Gef. C 59.70 H 4.98 N 5.20

Mol.-Masse 260 (osmometr. in Benzol)

Reaktion mit 3-Dimethylaminoacrylsäure-methylester: Der gerührten Lösung von 10.3 g (80 mmol) des Dipolarophils und 4.0 ml (29 mmol) Triäthylamin in 50 ml absol. Äther tropfte man 3.11 g **1** in 20 ml absol. Äther in 1 h zu. Nach 30 min verdünnte man mit Äther und arbeitete wie üblich auf. Bei $60-80^\circ\text{C}$ (Bad)/0.001 Torr gingen 3.60 g über, laut NMR-Spektrum aus 66% Dipolarophil und 34% **10** bestehend. Die Fraktion $80-120^\circ\text{C}$ (Bad)/0.001 Torr wog 1.86 g und enthielt noch 6% Dipolarophil. Die Ausbeute an *3-Phenyl-4-isoxazolcarbonsäure-methylester (10)* betrug also 3.16 g (78%), aus Methanol Schmp. 52 bis 54°C . IR- und NMR-Spektrum identisch mit Produkt **10** aus nächstem Versuch.

Acetylen-carbonsäureester

3-Phenyl-4-isoxazolcarbonsäure-methylester (10) und 3-Phenyl-5-isoxazolcarbonsäure-methylester (29): In die Lösung von 1.56 g (10.0 mmol) **1** und 7.0 ml (83 mmol) *Propiolsäure-methylester* in 50 ml Äther rührte man unter Eiskühlung in 1 h 1.01 g (10.0 mmol) Triäthylamin in 20 ml Äther ein und bewahrte bei Raumtemp. über Nacht auf. Die übliche Aufarbeitung erbrachte bei $110-120^\circ\text{C}$ (Bad)/0.001 Torr 2.00 g (98%) farbloses Kristallinat, das sich laut NMR-Spektrum (OCH_3 -Singulets) aus **29** und **10** im Verhältnis 72:28 zusammensetzte. Umkristallisieren aus Methanol ergab zu 61% die farblosen Spieße von **29**, Schmp. $109-110^\circ\text{C}$ (Lit.⁸⁾ $109-110^\circ\text{C}$).

NMR (CDCl_3): 2 arom. H m τ 2.05–2.40, 3 arom. H m 2.40–2.72, 4-H s 2.79, OCH_3 s 6.05.

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_3$ (203.2) Ber. C 65.02 H 4.46 N 6.89 Gef. C 65.25 H 4.41 N 6.81

Aus der Mutterlauge von **29** wurden 0.28 g (9%) farblose Kristalle von **10**, Schmp. 45 bis 47°C , gewonnen, die noch 10% **29** als Verunreinigung enthielten.

NMR (CDCl_3): 5-H s τ 1.04, 2 arom. H m 2.00–2.38, 3 arom. H m 2.38–2.72, OCH_3 s 6.25.

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_3$ (203.2) Ber. C 65.02 H 4.46 N 6.89 Gef. C 64.95 H 4.64 N 7.00

³¹⁾ H. Meerwein und W. Schürmann, Liebigs Ann. Chem. **398**, 214 (1913).

3-Phenyl-5-isoxazolcarbonsäure (30): 0.41 g (2.1 mmol) **29** kochte man 30 min in 10 ml 10proz. methanol. Kalilauge, zog das Lösungsmittel ab, nahm in Wasser auf und säuerte mit 2 N HCl an. Aus Methanol/Wasser kamen 0.31 g (81%) farblose Kristalle vom Schmp. 181–182°C (Lit.²⁶) 176–178°C).

4-Methyl-3-phenyl-5-isoxazolcarbonsäure-methylester (31) und 5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolcarbonsäure-methylester (33): Der eisgekühlten Lösung von 1.56 g (10.0 mmol) **1** und 4.90 g (50.0 mmol) *Tetrolsäure-methylester* in 50 ml absol. Äther rührte man in 1 h 2.0 ml (14 mmol) Triäthylamin in 10 ml Äther zu. Nach der üblichen Weiterverarbeitung gelangte man durch Destillation bei 110–130°C (Bad)/0.001 Torr zu 1.81 g (83%) blaßgelbem, zu Kristallen vom Schmp. 70–77°C erstarrenden Öl. Umlösen aus Methanol lieferte **33** in farblosen Tafeln vom Schmp. 79–80°C.

IR (KBr): C=O 1728; 1597 wahrscheinlich Isoxazol-Ringschwingung; C–O 1192; C₆H₅-Wagging 698, 768 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): C₆H₅ m τ 2.17–2.77, OCH₃ s 6.24, C–CH₃ s 7.28.

C₁₂H₁₁NO₃ (217.2) Ber. C 66.35 H 5.10 N 6.45

Gef. C 66.30 H 5.16 N 6.25

Mol.-Masse 216 (osmometr. in Benzol)

Im NMR-Spektrum (CDCl₃) des Mutterlaugenproduktes wurde neben **33** das Isomere **31** nachgewiesen: OCH₃ s 6.02, C–CH₃ s 7.60. Anhand der Methylsignale wurde das Isomerenverhältnis bestimmt und für das Rohaddukt berechnet.

Dehydrierung von 13 zu 33: 100 mg (0.46 mmol) **13** wurden, wie oben für **7** → **10** beschrieben, nach der Methode von *Bianchi* und *Grünanger*⁹⁾ dehydriert. Bei 110–120°C (Bad)/0.001 Torr gingen 80 mg gelbes Öl über, das laut NMR-Spektrum noch 60% **13** enthält. Daneben findet man die Singulets bei τ 6.22 (OCH₃) und 7.27 (C–CH₃), die **33** angehören; Ausb. etwa 30%.

Dehydrierung von 12 zu 31: Mit 100 mg (0.46 mmol) **12** und 100 mg (0.56 mmol) NBS verfuhr man wie vorstehend. Bei 110–120°C (Bad)/0.001 Torr destillierten 40 mg (40%) gelbes Öl, das sich im NMR-Spektrum (CDCl₃) an den Singulets bei τ 5.99 (OCH₃) und 7.57 (C–CH₃) als **31** auswies.

Die Identität der unabhängig synthetisierten Verbindungen **31** und **33** mit den Produkten der Cycloaddition wurde gaschromatographisch (Siliconöl XE-60 auf Kieselgur, 1.5 m, 210°C, 2.5 at Wasserstoff) bestätigt. Die Retentionszeit von **31** und dem Dehydrierungsprodukt von **12** betrug 2.4 min, diejenige von **33** und dem Dehydrierungsprodukt von **13** 4.1 min.

3,4-Diphenyl-5-isoxazolcarbonsäure-methylester (32) und 3,5-Diphenyl-4-isoxazolcarbonsäure-methylester (35): 3.11 g (20.0 mmol) **1** und 16.0 g (100.0 mmol) *Phenylpropionsäure-methylester* wurden in 50 ml absol. Äther gelöst. Unter Eiskühlung rührte man in 1 h 4.0 ml (29 mmol) *Triäthylamin* in 20 ml Äther ein und ließ über Nacht bei Raumtemp. stehen. Auf das überschüss. Dipolarophil (80–100°C/0.001 Torr) folgten bei 150–180°C (Bad)/0.001 Torr 5.24 g (94%) blaßgelbes, bald zu Kristallen vom Schmp. 91–97°C erstarrendes Öl; Umlösen aus Methanol lieferte **35** in farblosen Tafeln vom Schmp. 98–99°C (Lit.²⁸) 99.5–100.5°C).

IR (KBr): C=O 1725; Benzolschwingungen 1498, 1606, 1577; Isoxazol (?) 1596; C–O 1123; C₆H₅-Wagging 693, 767, 703, 775 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): 2 C₆H₅ m τ 1.94–2.79, OCH₃ s 6.35.

C₁₇H₁₃NO₃ (279.3) Ber. C 73.11 H 4.69 N 5.02

Gef. C 72.93 H 4.75 N 4.64

Mol.-Masse 279 (osmometr. in Benzol)

Im NMR-Spektrum des Mutterlaugen-Produkts fand man das OCH₃-Signal bei τ 6.08, das **32** zugeschrieben wurde. Aus den Flächen ergab sich **35:32** = 98.8:1.2 für das Gesamtprodukt.

Dehydrierung von 17 zu 35: 200 mg (0.71 mmol) Zimtsäureester-Addukt **17** und 200 mg (1.12 mmol) NBS wurden wie oben beschrieben umgesetzt. Durch Destillation bei 140 bis 150°C (Bad)/0.001 Torr erhielt man 180 mg (90%) einer gelben, kristallisierenden Flüssigkeit. Umgelöst aus Methanol schmolzen die Kristalle bei 95–96°C und waren mit **35** identisch (Mischprobe, IR-Spektrum, Retentionszeit).

Dehydrierung von 15 zu 32: 40 mg (0.14 mmol) **15** wurden wie oben mit 40 mg (0.22 mmol) NBS dehydriert. Bei 140–150°C (Bad)/0.001 Torr gingen 15 mg (37%) **32** als bald kristallisierende, farblose Flüssigkeit über. Durch Umlösen aus Methanol resultierten verfilzte Nadeln vom Schmp. 121–123°C. Die Identität mit dem Nebenprodukt aus **2** und Phenylpropionsäure-methylester wurde aus dem NMR-Spektrum und der gaschromatographischen Retentionszeit erschlossen.

IR (KBr): C=O 1728; C–O 1200, 1236; C₆H₅-Wagging 693, 704, 768 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): 2 C₆H₅ m τ 2.36–2.80, OCH₃ s 6.08.

Äthylester 36³²⁾: 3.11 g (20.0 mmol) **1** in 40 ml *Phenylpropionsäure-äthylester* wurden unter Rühren in 20 min mit 3.12 ml (23 mmol) Triäthylamin versetzt. Man rührte weitere 20 min, verdünnte mit Methylchlorid, schüttelte mit Wasser aus, trocknete die organische Phase und isolierte durch Destillation bei 183–197°C (Bad)/0.001 Torr 5.07 g (87%) **36** als farbloses Öl, das sich zu Kristallen vom Schmp. 46–48°C (Lit.²⁶⁾ 49–51°C) verfestigte.

C₁₈H₁₅NO₃ (293.3) Ber. N 4.78 Gef. N 4.81

³²⁾ Versuch von K. Bast, Univ. München 1962.