

## ALTE UND NEUE CYCLOADDITIONEN DER NITRILOXIDE

Manfred Christl und Rolf Huisgen

Institut für Organische Chemie der Universität München

(Received in Germany 6 September 1968; received in UK for publication 16 September 1968)

### A. Acrylsäureester und Derivate

In schönen Arbeiten haben Quilico und seine Schule (1) - im wesentlichen von 1945 - 1960 - die Cycloadditionen der Nitriloxide an CC-Doppel- und CC-Dreifachbindungen erschlossen. Von wenigen Ausnahmen (2, 3) abgesehen, wurden die Anlagerungen des Benzonitriloxids an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonester als richtungsmäßig eindeutig beschrieben. In dieser Eindeutigkeit sah Firestone (4) ein wichtiges Argument für die Annahme diradikalischer Zwischenstufen bei 1,3-Dipolaren Cycloadditionen (5).

Als Vorarbeiten für die Ermittlung partieller Additionskonstanten wiederholten und ergänzten wir frühere Versuche. Um die Oligomerisation des Formonitriloxids (Knallsäure) und die Furoxan-Bildung aus höheren Nitriloxiden zurückzudrängen, bedienten wir uns niedriger Stationärkonzentration; diese wurde durch langsame Freisetzung des Nitriloxids aus den Hydroximsäure-Halogeniden mit Triäthylamin in Gegenwart überschüssigen Dipolarophils erzielt (6). Lediglich 2,4,6-Trimethyl- und 2,4,6-Trimethoxy-benzonitriloxid (7) sind stabil und lieferten hohe Adduktausbeuten. Die  $\Delta^2$ -Isoxazolin-carbonester wurden nach Hochvak.-Destillation der quantitativen NMR-Analyse unterworfen; anschließend wurden meist die Stellungsisomeren dünn-schichtchromatographisch getrennt und anhand der NMR-Spektren aufgrund eines größeren Erfahrungsmaterials (8) zugeordnet.

Die Tab. 1 lehrt, daß schon Acrylsäure-methylester die Nitriloxide in beiden Additionsrichtungen aufnimmt; lediglich bei Knallsäure und Pivalonitriloxid lag die zweite Additionsrichtung unter 1%. Auch Crotonsäure-methylester ist nicht inert gegenüber Benzonitriloxid (9), sondern lieferte 84% Cycloaddukt. Seine hinter Acrylsäureester zurückstehende dipolarophile Aktivität hat zur Fol-

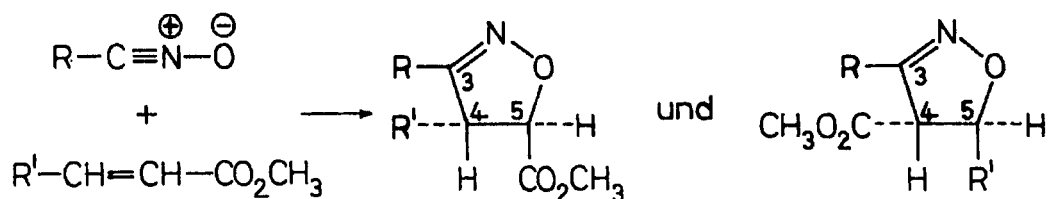


TABELLE 1

Verhältnisse von  $\Delta^2$ -Isoxazolin-carbonsäure-(5)- und -carbonsäure-(4)-methylestern bei der Cycloaddition von Nitriloxiden an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonester in Äther (falls Lösungsmittel verwendet); % Gesamtausbeute in Klammern

R-	Acrylsäure- methylester (R' = H)	Crotonsäure- methylester (R' = CH <sub>3</sub> )	Zimtsäure- methylester (R' = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	3.3-Dimethyl- acrylsäure- methylester
H	100 : 0 (93)	62 : 38 (36)	24 : 76 (23)	
CH <sub>3</sub>	94.9 : 5.1 (85)	36 : 64 (81)	30 : 70 (70)	0 : 100 (65)
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	100 : 0 (95)	14 : 86 (83)	22 : 78 (75)	0 : 100 (85)
N=C-	98 : 2 (72)	44 : 56 (43)	15 : 85 (5)	
HO-N=CH		45 : 55 (31)	(33)	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	96.4 : 3.6 (99)	34 : 66 (84)	30 : 70 (89)	0 : 100 (78)
2.4.6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	93.4 : 6.6 (100)	27 : 73 (97)	36 : 64 (93)	0 : 100 (86)
2.4.6-(CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	93.5 : 6.5 (86)			

ge, daß Knallsäure teilweise zum Isonitroso-acetonitriloxid dimerisiert und sich als solches an den Crotonsäureester anlagert (10). Bei diesem Dipolarophil stößt man auf die größte Variation des Verhältnisses der Additionsrichtungen; energetisch bewegt sie sich allerdings auch nur innerhalb  $\Delta\Delta G^\ddagger = 1.3$  kcal/Mol. Mit schrittweiser Einführung von Methylgruppen in den Acrylsäureester trat der Vorzug der Bildung des Isoxazolin-5-carbonsäureesters zurück; 3.3-Dimethyl-acrylsäure-methylester erbrachte nur noch den 4-Carbonester. Man ist geneigt, diese Umkehr in der Orientierung dem Gegeneinander von sterischen und elektronischen Effekten zuzuschreiben. Man begegnet Schwierigkeiten, da die Abstufung in den vertikalen Kolonnen der Tab. 1 keine einfache Beziehung zum Raumbedarf von R erkennen läßt. Man gewinnt vielmehr den Eindruck, daß das Orientierungsverhal-

ten eine dem Nitriloxid-System immanente, von der Natur des R nur untergeordnet beeinflusste Eigenschaft ist.

### B. Acetylen-carbonester

Aus den Cycloadditionen an acetylenische Carbonester gingen aromatische Isoxazole in hohen Ausbeuten hervor (Tab. 2). Der Vorzug des 5-Carbonesters in den aus Propiolsäure-methylester entstehenden Isomerengemischen ist geringer als bei der Anlagerung an Acrylsäureester. Beim Übergang zu Tetrolsäure- und Phenylpropiolsäureester erhielt man fast nur noch die Isoxazol-4-carbonsäureester.

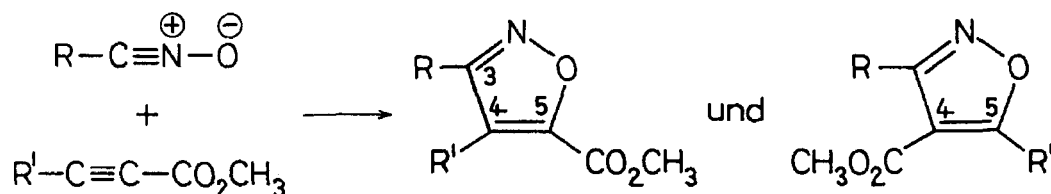


TABELLE 2

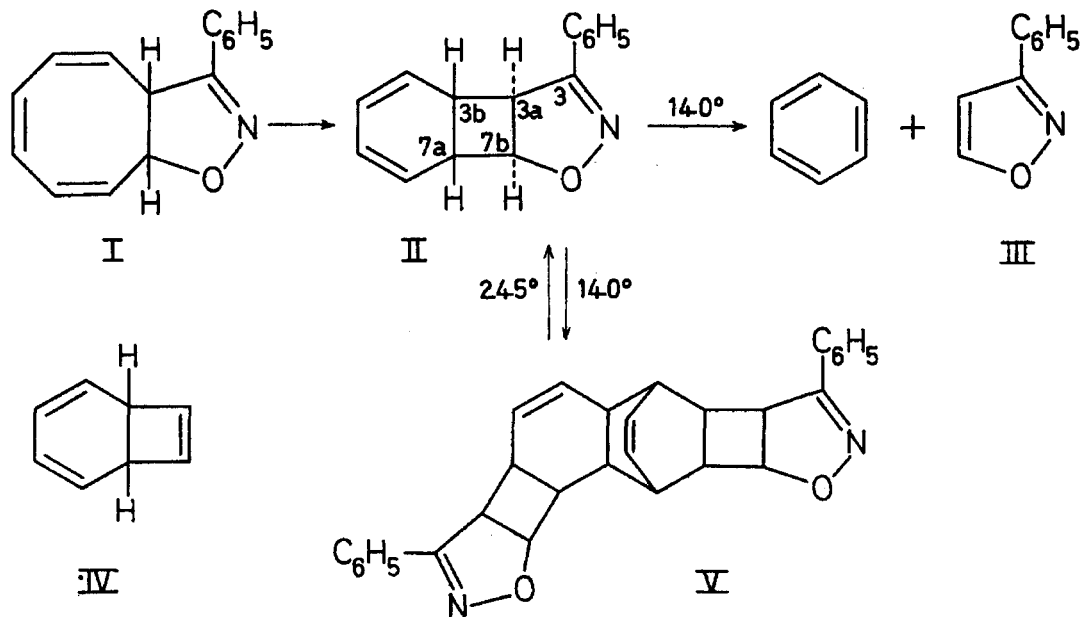
Verhältnisse von Isoxazol-carbonsäure-(5)- und -carbonsäure-(4)-methylestern bei der Cycloaddition von Nitriloxiden an Acetylen-carbonester in Äther; % Gesamtausbeute in Klammern

R-	Propiolsäure- methylester (R' = H)	Tetrolsäure- methylester (R' = CH <sub>3</sub> )	Phenylpropiol- säureester (R' = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
H	84 : 16 (50)		
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	91 : 9 (95)		
N≡C-	68 : 32 (69)		
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	72 : 28 (98)	1.3 : 98.7 (83)	1.2 : 98.8 (93)
2.4.6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	28 : 72 (99)		

### C. Cyclooctatetraen

Entgegen der früher vermuteten Reaktionsträgheit gegenüber Benzonitriloxid (9) gelangten wir zu 83% des kristallinen Cycloaddukts II, dessen tri-

cyclische Struktur aus dem NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) abzulesen war. Ein Singulett (breit) für 4 Vinylprotonen erscheint bei  $\tau$  4.20, die Multipletts für 3a-H



gegen 5.72, für 3b-H und 7a-H bei 6.66 und für 7b-H bei 4.90. Das gleiche Addukt II wurde jüngst auch von Bianchi, Gandolfi und Grünanger (11) beschrieben, die einen eleganten chemischen Strukturbeweis erbrachten. Bei  $140^\circ$  im Hochvak. trat neben die II-Thermolyse zu 3-Phenyl-isoxazol (III, 71%) und Benzol eine Dimerisation zu 29%; in Analogie zur Cyclohexadien-Dimerisation erscheint V plausibel. Oberhalb des Schmelzpunktes ( $243^\circ$ ) spaltete auch V in III + Benzol.

Die italien. Autoren (11) lassen offen, ob Cyclooctatetraen oder Bicyclooctatrien (IV) als Reaktionspartner des Benzonitriloxids dient. In unserem Arbeitskreis wurde früher gezeigt, daß das Valenztautomerie-Gleichgewicht des Cyclooctatetraens mit 0.01 % IV erst oberhalb  $90^\circ$  ausreichend mobil ist (12). Als wir die Umsetzung des Cyclooctatetraens mit Benzonitriloxid und die Aufarbeitung bei  $\leq 10^\circ$  vornahmen, traten im NMR-Spektrum neben den Signalen von II diejenigen des Cyclooctatrien-Abkömmlings I auf. Nach 1-stündigem Erwärmen auf  $80^\circ$  hatte sich I innerhalb der NMR-Nachweisgrenze vollständig zu II isomerisiert; die Ringabschnürung vollzieht sich also erst auf der Cyclooctatrien-Stufe. Über ein II entsprechendes Knallsäure-Addukt des Cyclooctatetraens berichteten wir

in anderem Zusammenhang (10).

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie schulden wir für die Förderung des Arbeitsprogramms Dank.

#### LITERATUR

1. Übersicht: A. Quilico in "Five- and Six-Membered Compounds with Nitrogen and Oxygen", S. 19, 99 (1962), The Chemistry of Heterocyclic Compounds, herausgegeben von A. Weissberger, Interscience Publishers.
2. o- und p-Nitro-zimtester: F. Monforte und G. Lo Vecchio, Gazz.chim.ital. 83, 416 (1953).
3. cis-Zimtester: P. Grünanger, C. Gandini und A. Quilico, Rend.Ist.Lombard. sci.lett. 93, 467 (1959).
4. R.A. Firestone, J.Org.Chem 33, 2285 (1968).
5. Widerlegung: R. Huisgen, J.Org.Chem. 33, 2291 (1968).
6. R. Huisgen und W. Mack, Tetrahedron Letters 1961, 583.
7. C. Grundmann und J.M. Dean, J.Org.Chem. 30, 2809 (1965).
8. R. Suatmann, R. Huisgen und H. Huber, Chem.Ber. 100, 1802 (1967).
9. Loc. cit. (1), S. 100/101.
10. R. Huisgen und M. Christl, Angew.Chem. 79, 471 (1967).
11. G. Bianchi, R. Gandolfi und P. Grünanger, Chimica e Industria 49, 757 (1967).
12. R. Huisgen, F. Mietzsch, G. Boche und H. Seidl in Organic Reaction Mechanisma, Spec.Publ.Chem.Soc. [London] 19, 3 (1965).