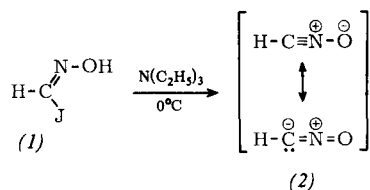


1,3-Dipolare Cycloadditionen der Knallsäure

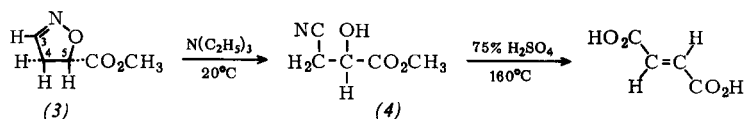
Von R. Huisgen und M. Christl^[1]

Quilico et al.^[1,2] beschrieben Cycloadditionen der Knallsäure (2), die aus Natriumfulminat mit 20-proz. Schwefelsäure oder aus Formhydroximsäure-jodid (1) mit Base freigesetzt wurde. Die rasche Polymerisation von (2) ist für die niedrigen Addukt-Ausbeuten verantwortlich. Beispielsweise wurden mit Acetylen nur 3 % Isoxazol, aber 20 % des Isoxazol-3-aldoxims (Addukt der dimeren Knallsäure) erhalten^[1].

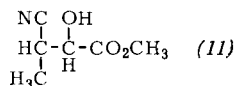
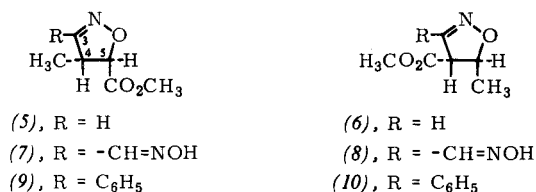
Wir überführten Quecksilber-fulminat ohne Umweg über das Natriumsalz^[3] mit HJ/KJ in 60 % Ausb. in das reine kristalline Formhydroximsäure-jodid (1). Durch langsames Zutropfen von einem Äquivalent Triäthylamin zur eisgekühlten, gerührten Lösung von (1) in überschüssigem Dipolarophil, eventuell mit Äther verdünnt, setzt man die Knallsäure in Freiheit. Die niedrige Stationärkonzentration von (2) bietet für die Bildung von Δ^2 -Isoxazolin oder Isoxazolen mit olefinischen bzw. acetylenischen Dipolarophilen optimale Bedingungen.



Methyl-acrylat liefert mit 90 % Ausbeute Δ^2 -Isoxazolin-5-carbonsäure-methylester(3), der durch Destillation im Hochvakuum gereinigt wird ($K_p = 60-65^\circ\text{C}/0,001$ Torr) [NMR (CDCl_3): $\tau = 2,72$ (H-3, t), $J_{34} = 1,7$ Hz; $\tau = 6,67$ (H-4, q), $J_{45} = 9,1$ Hz; $\tau = 5,00$ (H-5, t); $\tau = 6,20$ (OCH_3 , s)]. Überschüssiges Triäthylamin überführt (3) quantitativ in 3-Cyan-2-hydroxypropionsäure-methylester (4) [NMR (CDCl_3): $\tau = 5,48$ (H-2, t), $J_{23} = 5,5$ Hz; $\tau = 6,12$ (OCH_3 , s); $\tau = 6,37$ (OH, s, breit); $\tau = 7,12$ (H-3, d); IR (Film): 2248 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3400 cm^{-1} (OH)].



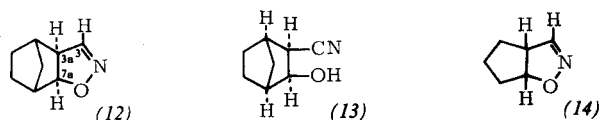
Aus Methyl-crotonat und (2) erhält man die Addukte (5) und (6) im Verhältnis 62:38 (Ausbeute 36 %) und die 2:1-Addukte (7) und (8) im Verhältnis 45:55 (31 % Ausbeute). Der Cycloaddition von (2) zu (5) und (6) erwächst hier also schon eine Konkurrenz in der Dimerisierung von (2) zum Oximinoacetonitril-oxid, das sich mit dem Dipolarophil zu (7) und (8) vereinigt. Benzonitril-oxid ergibt mit Methylcrotonat (9) und (10) im Verhältnis 34:66^[4].



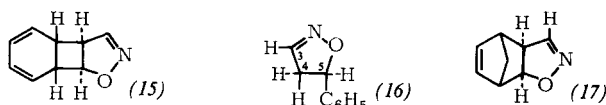
Die Addukte (5) und (6) lassen sich dünnschichtchromatographisch (mit Benzol auf Kieselgel PF₂₅₄ + 366) trennen. NMR-Spektren beweisen die Strukturen. Die durch Triäthylamin katalysierte Ringöffnung zu (11) läuft bei (5) schon in der Kälte ab. NMR-Spektrum von (11) (CDCl_3): $\tau = 5,74$

(H-2, d), $J_{23} = 3,5$ Hz; $\tau = 6,81$ (H-3, Octuplett); $\tau = 8,67$ (4- CH_3 , d), $J_{34} = 7,3$ Hz; $\tau = 6,11$ (OCH_3 , s); $\tau = 6,28$ (OH, s, breit). IR (Film): 2270 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3400 cm^{-1} (OH). Die erst bei 120–150 °C (Bad)/0,001 Torr übergehenden 2:1-Addukte (7) und (8) wurden im Gemisch NMR-analysiert.

Zimtsäure-methylester ergibt analog 1:1- und 2:1-Addukte (23 bzw. 33 % Ausbeute). Die 1:1-Addukte bestehen im Verhältnis 76:24 aus den 4- und 5-Carbonsäureestern (70:30 bei der Anlagerung von Benzonitril-oxid an Zimtsäureester^[4]). Norbornen reagiert an seiner winkelgespannten Doppelbindung mit (2) in 76 % Ausbeute zu (12), $K_p = 55-60^\circ\text{C}/0,001$ Torr [NMR (CDCl_3): $\tau = 3,08$ (H-3, d), $J_{33a} = 1$ Hz; $\tau = 6,85$ (H-3a, q), $J_{3a7a} = 8,2$ Hz; $\tau = 5,61$ (H-7a, d)]. Die fehlende Kopplung von H-3a und H-7a mit dem Brückenkopf-Wasserstoff zeigt die *exo*-Addition an. Erst 12-stündiges Kochen von (12) in Triäthylamin liefert das Nitril (13) mit 93 % Ausbeute [Fp = 35–38 °C; IR: 2270 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3450 cm^{-1} (OH)].



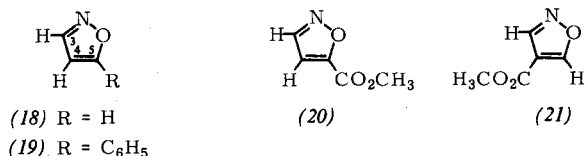
Cyclopenten und (2) ergeben (14) mit 8 % Ausbeute ($K_p = 95-110^\circ\text{C}$ (Bad)/10 Torr). Das ebenfalls mit 8 % Ausbeute isolierte Addukt (15) des Cyclooctatetraens leitet sich vom Bicyclo[4.2.0]octadien-Skelett ab, wie das Verhältnis (Vinyl-H):(tert.H) zeigt.



Aus der Cycloaddition von (2) an Styrol geht das 5-Phenyl- Δ^2 -isoxazolin (16) ($K_p = 90-100^\circ\text{C}/0,001$ Torr) mit 70 % Ausbeute hervor. Das NMR-Spektrum (CDCl_3) beweist die Struktur: $\tau = 2,91$ (H-3, t), $J_{34} = 1,7$ Hz; die CH_2 -Gruppe an C-4 bildet das erwartete 16-Linien-Signal ($J_{\text{gem}} = -17,6$ Hz).

Erst in kochendem Triäthylamin findet Ringöffnung zum Hydroxynitril statt.

Das Norbornadien-Addukt (17), durch Destillation ($K_p = 60-65^\circ\text{C}/0,001$ Torr) mit 41 % Ausbeute isoliert und durch NMR- und IR-Spektren strukturell gesichert, erleidet bei 140–160 °C eine Retro-Diels-Alder-Reaktion, die zu Cyclopentadien und Isoxazol (90 % Ausbeute) führt. NMR-Spektrum von (18) (CDCl_3): $\tau = 1,66$ (H-3, d), $\tau = 3,59$ (H-4, t) und $\tau = 1,49$ (H-5, d) mit $J_{34} = J_{45} = 1,5$ Hz.



Die Umsetzung von (2) mit Phenylacetylen liefert mit 51 % Ausbeute das 5-Phenyl-isoxazolin (19). NMR (CDCl_3): $\tau = 1,72$ (H-3, d) und $\tau = 3,52$ (H-4, d) mit $J_{34} = 1,9$ Hz.

Methyl-propiolat lagert Knallsäure in beiden Richtungen an. Mit 50 % Ausbeute erhält man ein 84:16-Gemisch aus (20), $F_p = 47-50^\circ\text{C}$ ^[5] und (21); NMR-Spektrum von (20) (CDCl_3): $\tau = 1,47$ und 2,93 (H-3 und H-4, d) mit $J_{34} = 1,8$ Hz, $\tau = 5,98$ (OCH_3 , s); NMR-Spektrum von (21) (CDCl_3): $\tau = 1,30$ (H-3, s), $\tau = 0,85$ (H-5, s) und $\tau = 6,09$ (OCH_3 , s).

Benzonitril-oxid reagiert mit Methyl-propiolat zum 5- und 4-Carbonsäureester im Verhältnis 72:28^[4].

Diese Cycloadditionen sind nur mit der kürzlich IR-spektroskopisch gesicherten^[6] Formonitroxid-Struktur (2) der Knallsäure vereinbar, nicht dagegen mit der klassischen Carboxim-Formel.

Eingegangen am 20. März 1967 [Z 478]

[*] Prof. Dr. R. Huisgen und Dipl.-Chem. M. Christl
Institut für Organische Chemie der Universität
8 München 2, Karlstraße 23

[1] A. Quilico u. G. Stagno d'Alcontres, Gazz. chim. ital. 79, 654, 703 (1949).

[2] G. Stagno d'Alcontres u. G. Fenech, Gazz. chim. ital. 82, 175 (1952).

[3] A. Quilico u. L. Panizzi, Gazz. chim. ital. 72, 155 (1942).

[4] R. Sustmann, Dissertation, Universität München, 1965.

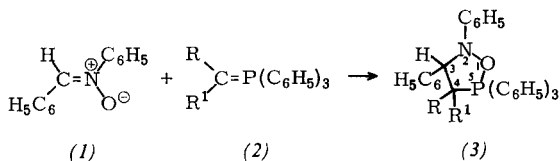
[5] Synthese auf anderem Wege: A. Quilico u. L. Panizzi, Gazz. chim. ital. 72, 458 (1942); Fp = 49–50 °C.

[6] W. Beck u. K. Feldl, Angew. Chem. 78, 746 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. 5, 525 (1966).

1,3-Cycloadditionen der Nitrone an Methylene-phosphorane

Von J. Wulff und R. Huisgen^[*]

Vor kurzem wurde gezeigt, daß Methylene-phosphorane Dipolarophile sind und sich mit Nitriloxiden zu fünfgliedrigen Cycloaddukten vereinigen^[1,2]. Als 1,3-Dipole, die in der Sextett-Grenzformel keine Doppelbindung mehr besitzen^[3], haben wir die Azomethin-oxide (Nitrone) gewählt.



(a), R = R¹ = H

(b), R = R¹ = D

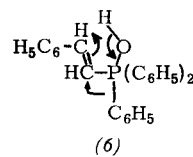
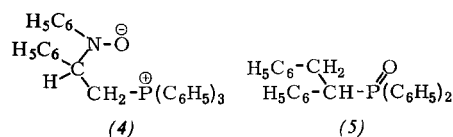
(c), R = C₆H₅, R¹ = H

(d), R = R¹ = CH₃

Setzt man *C,N*-Diphenylnitron (1) mit Methylene-triphenylphosphoran (2a) im Verhältnis 1:1 in Äther bei 20 °C um, so scheidet sich das farblose kristalline 1,2,5-Oxazaphosphor-Derivat (3a), Zers.-P. 136–137 °C, mit 93 % Ausbeute aus; C-, H- und N-Analyse sowie die osmometrische Molekulargewichtsbestimmung ergaben für (3a) wie für die übrigen neuen Verbindungen korrekte Werte. NMR-Spektrum (CDCl₃) von (3a): H-4 und H-4' als Octupletts bei τ = 6,36 und 6,93 mit J_{44'} = -16,3, J₃₄ = 8,5, J₄₅ = 12,0, J_{34'} = 7,0 und J_{4'5} = 12,4 Hz. Die Ähnlichkeit der Koppelungen von H-3 (J₃₅ = 8,1 Hz) hat ein Quadruplett bei τ = 5,30 zur Folge. Das ³¹P-Signal bei +58,6 ppm (CDCl₃, 85-proz. Phosphorsäure als äußerer Standard) weist auf pentavalenten Phosphor. Läge statt (3a) das isomere Phosphonium-Zwitterion (4) vor, so wäre eine große negative chemische Verschiebung zu erwarten^[4].

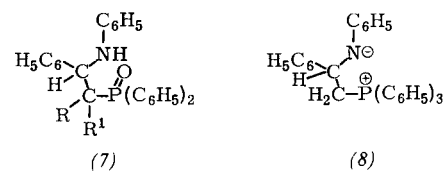
Die Deutung des ¹H-NMR-Spektrums gelang erst durch Vergleich mit der 4,4-Dideuterio-Verbindung (3b). Mit Natriumamid in Benzol^[5] erhält man (2b) aus Trideuteriomethyl-triphenylphosphonium-bromid ohne D-Austausch. NMR-Spektrum (CDCl₃) von (3b): H-3 als verbreitertes Dublett bei τ = 5,32 mit J₃₅ = 8,1 Hz.

Die Hydrolyse von (3a) in Dioxan/Wasser (5:1 v/v) bei 100 °C führt mit 81 % Ausbeute zum Diphenyl-(1,2-diphenyl-äthyl)phosphin-oxid (5), das mit einem authentischen Präparat^[6] übereinstimmt. Das daneben erwartete *N*-Phenylhydroxylamin läßt sich als *C,N*-Diphenylnitron isolieren,



wenn man (3a) in Gegenwart von Benzaldehyd hydrolysiert. Der zu (5) führende Reaktionsweg – (6) wäre als Zwischenstufe denkbar – ist ähnlich unklar wie die Bildung von (5) aus Methyl-triphenylphosphonium-Salz und Benzaldehyd mit Natriumäthylat in Äthanol^[7].

Undurchsichtig ist auch die Thermolyse von (3a) in siedendem Xylol, die unter formalem Verlust von Dehydrobenzol mit 38 % Ausbeute (7a) ergibt; Fp = 204–205 °C; IR (KBr): 3320 (NH), 1182 cm⁻¹ (P=O). Zur unabhängigen Synthese hydrolysiert man das aus (2a) und Benzyliden-anilin in Äther erhaltene Zwitterion (8) und erhält mit 91 % Ausbeute (7a).



(a), R = R¹ = H

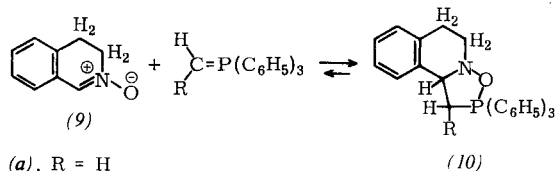
(c), R = C₆H₅, R¹ = H

(d), R = R¹ = CH₃

Die langsamere Umsetzung von Benzyliden-triphenylphosphoran (2c) mit (1) in Benzol ergibt nach 24 Std. bei 60 °C das Cycloaddukt (3c) mit 39 % Ausbeute; Zers.-P. = 146–147 °C. NMR (CDCl₃): τ = 5,13 (H-3, t) mit J₃₄ = J₃₅ = 6,5 Hz, τ = 5,67 (H-4, q) mit J₄₅ = 10,0 Hz. Das ³¹P-Signal (CDCl₃) liegt bei +57,9 ppm. Die Thermolyse von (3c) in Xylol ergibt mit 24 % Ausbeute das Phosphinoxid (7c), Fp = 228–229 °C; IR (KBr): 3360 (NH), 1178 cm⁻¹ (P=O).

Auch Isopropyliden-triphenylphosphoran (2d) nimmt (1) in Äther bei 20 °C auf. Man isoliert mit 22 % Ausbeute das Addukt (3d), Zers.-P. = 142–143 °C, neben 15 % Triphenylphosphin. NMR-Spektrum (CDCl₃) von (3d): τ = 9,09 (4-CH₃, d) mit J₄₅ = 21 Hz, τ = 8,37 (4'-CH₃) mit J_{4'5} = 18 Hz, τ = 5,01 (H-3, s). ³¹P-Signal (CDCl₃): +46,3 ppm. Die Hydrolyse von (3d) in siedendem Dioxan/Wasser (10:3 v/v) sowie die Pyrolyse im Hochvakuum bei 150 °C führen zum gleichen Produkt (7d). Das (2-Anilino-1,1-dimethylphenyläthyl)diphenylphosphin-oxid schmilzt bei 217 bis 219 °C und stimmt mit einem aus (2d) und Benzyliden-anilin nach anschließender Hydrolyse erhaltenen Präparat überein. NMR-Spektrum (CDCl₃) von (7d): τ = 8,69 (CH₃, d) mit J = 14 Hz, τ = 8,89 (CH₃, d) mit J = 16 Hz, τ = 5,84 (tert. H, d breit) mit J = 7,0 Hz. IR (KBr): 3320 cm⁻¹ (NH).

N-Methyl-*C*-phenylnitron reagiert langsamer als (1) mit Methylene-triphenylphosphoran (2a) in Äther. Das Cyclo-



(a), R = H

(b), R = C₆H₅