

1,3-Dipolare Cycloadditionen, 72¹⁾

Reaktionen der Knallsäure mit ungesättigten Verbindungen²⁾

Rolf Huisgen* und Manfred Christl³⁾

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

Eingegangen am 9. Mai 1973

Die langsame Freisetzung der Knallsäure (2), des Grundkörpers der Nitriloxide, aus Formohydroximoyljodid (15) mit Triäthylamin im organischen Medium ermöglicht *in situ*-Cycloadditionen an aktive olefinische und acetylenische Dipolarophile. Die NMR-Spektren erschließen die Strukturen der dabei entstehenden 2-Isoxazoline und Isoxazole. Die beobachteten Additionsrichtungen entsprechen weitgehend denen des Benzonitriloxids. — Bei Verwendung von Dipolarophilen geringerer Aktivität konkurriert die Oligomerisation des Formonitriloxids mit der Cycloaddition; in einigen Fällen wurde das Dimer, das (Hydroxyimino)acetonitriloxid (12), von Dipolarophilen aufgenommen. — Die bisher kaum bekannten, in 3-Position unsubstituierten 2-Isoxazoline erleiden unter Basen-Katalyse Ringöffnung zu den formalen Addukten von HO und CN an die Doppelbindung des Dipolarophils. — Bei der Bildung des (Phenylcarbamoyl)formonitriloxids (43) aus Nitromethan und Phenylisocyanat unter Triäthylamin-Katalyse tritt freie Knallsäure nicht auf, wie Konkurrenzversuche erwiesen.

1,3-Dipolar Cycloadditions, 72¹⁾

Reactions of Fulminic Acid with Unsaturated Compounds²⁾

The slow generation of fulminic acid (2), the parent substance of nitrile oxides, from formohydroximoyl iodide (15) and triethylamine in organic media makes *in situ* cycloadditions to alkenes and alkynes of sufficient dipolarophilic activity possible. The n.m.r. spectra allow the structural elucidation of the produced 2-isoxazolines and isoxazoles. The observed directions of cycloaddition correspond largely to those of benzonitrile oxide. — On using dipolarophiles of lower activity, the oligomerization of formonitrile oxide competes with its cycloadditions; in some cases cycloadducts of the dimeric fulminic acid [(hydroxyimino)acetonitrile oxide (12)] were isolated. — The so far nearly unknown 2-isoxazolines unsubstituted in 3-position suffer a base-catalyzed ring opening which leads to the formal adducts of OH and CN to the double bond of the olefinic dipolarophile. — Free fulminic acid is not an intermediate in the formation of (phenylcarbamoyl)formonitrile oxide (43) from nitromethane and phenyl isocyanate in the presence of triethylamine as shown by competition experiments.

Die Knallsäure hat eine fast 200jährige, wechselvolle Geschichte⁴⁾; ihr Verhältnis zur Cyansäure führte historisch zur Prägung des Isomerie-Begriffs. Die früher bevorzugte Formel des Carboxims (1) wurde erst kürzlich zugunsten der Formonitriloxid-Struktur 2 verlassen.

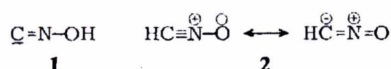
¹⁾ 71. Mittel.: M. Christl, R. Huisgen und R. Sustmann, Chem. Ber. 106, 3275 (1973), vorstehend.

²⁾ Kurze Vorveröffentlichung: R. Huisgen und M. Christl, Angew. Chem. 79, 471 (1967); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 6, 456 (1967).

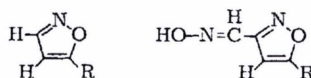
³⁾ Aus der Dissertation M. Christl, Univ. München 1969.

⁴⁾ Einen ausgezeichneten Abriß bietet die jüngst erschienene Monographie von C. Grundmann und P. Grünanger, The Nitrile Oxides, S. 3, 69, Springer-Verlag, Berlin 1971.

Beck und Feldl⁵⁾ fanden das IR-Spektrum in der Gasphase nur mit **2**, nicht mit **1** vereinbar. Winnewisser und Bodenseh⁶⁾ ermittelten die Bindungsabstände des linearen **2** aus dem Mikrowellenspektrum; der NO-Abstand von 1.21 Å ist viel kleiner als der des Trimethylamin-oxids (1.36 Å), was einen zwischen den beiden Oktett-Grenzformeln liegenden Grundzustand von **2** unterstreicht.

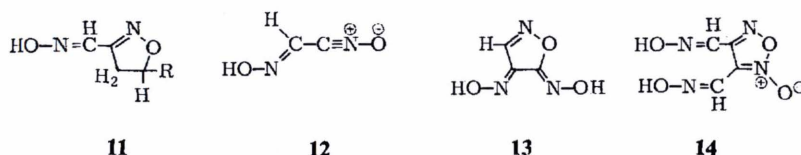


Formel **2** läßt in der Knallsäure den Grundkörper der Nitroxide erkennen, der zu 1,3-Dipolaren Cycloadditionen befähigt sein sollte⁷⁾. Quilico und Panizzi⁸⁾ setzten Formohydroximoyljodid mit Natrium-acetylid in Äther um und erhielten 4.5% **7** sowie mit Phenylacetylen und Calciumcarbonat als Base 7% **8**. Bei der Freisetzung von **2** aus wäßrigem Natrium-fulminat mit 20proz. Schwefelsäure in Gegenwart von Acetylen gelangten Quilico und Stagno d'Alcontres⁹⁾ zu 2.6% des 1:1-Addukts **3** und 20% des 2:1-Addukts **7**.



Acetylen	2,6%	3	R = H	7	20%
Phenylacetylen	3 %	4	R = C ₆ H ₅	8	3%
Propargylalkohol	1,4%	5	R = CH ₂ OH	9	7.5%
2-Methyl-3-butin-2-ol	0,5%	6	R = C(CH ₃) ₂ OH	10	13%

Einige weitere Beispiele⁹⁾ der kleinen Zusammenstellung lehren, daß bei dieser Arbeitsweise die 2:1-Addukte überwiegen, wenngleich auch deren Ausbeute mager ist. Allylalkohol, Allylchlorid und -bromid lieferten mit der skizzierten Methode 25%, 13% bzw. 9% 2:1-Addukte **11**¹⁰⁾, also 2-Isoxazoline, die wie **7–10** in der 3-Position noch die Aldoxim-Funktion tragen. Styrol¹¹⁾ und Vinylacetat¹²⁾ erbrachten bescheidene Ausbeuten an 5-substituierten 2-Isoxazolinen, den 1:1-Addukten.



Wie kommt es zur Bildung der 2:1-Addukte? Wieland, der in meisterhaften Arbeiten die Oligomeren der Knallsäure strukturell klärte¹³⁾, postulierte als hypothetisches Knallsäure-Dimeres das (Hydroxyimino)acetonitriloxid (**12**), das sich mit einer weiteren Molekel **2** zur

5) W. Beck und K. Feldl, *Angew. Chem.* **78**, 746 (1966); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **5**, 722 (1966); W. Beck, P. Swoboda, K. Feldl und R. S. Tobias, *Chem. Ber.* **104**, 533 (1971).

6) M. Winnewisser und K. Bodenseh, *Z. Naturforsch.* **22A**, 1724 (1967); K. Bodenseh und M. Winnewisser, ebenda **24A**, 1973 (1969).

7) R. Huisgen, *Angew. Chem.* **75**, 604, und zwar 612 (1963); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2**, 566, 573 (1963).

8) A. Quilico und L. Panizzi, *Gazz. Chim. Ital.* **72**, 155, 654 (1942).

9) A. Quilico und G. Stagno d'Alcontres, *Gazz. Chim. Ital.* **79**, 654, 703 (1949).

10) G. Stagno d'Alcontres und G. Fenech, *Gazz. Chim. Ital.* **82**, 175 (1952).

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

12) G. Stagno d'Alcontres und G. Mollica, *Rend. Accad. Naz. Lincei* **10**, 52 (1951).

13) Zuletzt: H. Wieland, A. Baumann, C. Reisenegger, W. Scherer, J. Thiele, J. Will, H. Haussmann und W. Frank, *Liebigs Ann. Chem.* **444**, 7 (1925).

Metafulminursäure (13) verbindet oder sich – in der Furoxan-Bildung tritt eine allgemeine Eigenschaft der Nitriloxide zutage⁴⁾ – zur α -Isocyanilsäure (14) dimerisiert. Wahrscheinlich fangen acetylenische und olefinische Dipolarophile das Dimere 12 aus dem Polymerisationsablauf der Knallsäure heraus unter Bildung von Addukten des Typs 7–11⁹⁾.

Im Zusammenhang mit den Orientierungsphänomenen bei den 1,3-Cycloadditionen des Benzonitriloxids^{1,14)} und anderer Nitriloxide¹⁵⁾ bot das Verhalten des Formonitriloxids (2) Interesse, da hier sterische Effekte aufseiten des 1,3-Dipols unter allen Nitriloxiden die geringste Rolle spielen sollten.

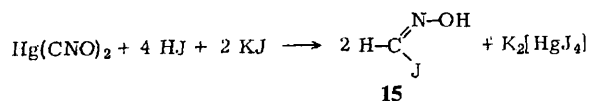
A. Methodisches

Die Oligo- und Polymerisation der Knallsäure ist viel rascher als die Dimerisation des Benzonitriloxids zum Diphenylfuroxan. Die letztere ließ sich durch Arbeiten bei niedriger Stationärkonzentration, also durch langsame Freisetzung in Gegenwart des Dipolarophils, zugunsten der Cycloaddition unterdrücken¹⁶⁾. Daß man mithilfe dieses Kunstgriffs auch höhere Ausbeuten an Knallsäure-Cycloaddukten erzielen kann, zeigten inzwischen auch italienische Arbeitskreise. Als man in wäßrige Schwefelsäure und überschüssigen Propargylalkohol bzw. 2-Penten-4-in-1-ol sehr langsam wäßriges Natrium-fulminat einrührte, gelangte man zu 90% 5-(Hydroxymethyl)isoxazol (5) bzw. 24% 3-(5-Isoxazolyl)allylalkohol¹⁷⁾. Gleichzeitiges Zutropfen von Natrium-fulminat-Lösung und Schwefelsäure zu 3-Butin-2-ol in Wasser erbrachte 50% Addukt¹⁸⁾. Diese Arbeitsweise ist jedoch auf wasserlösliche Dipolarophile beschränkt; nur mit solchen läßt sich eine genügend hohe Konzentration erzielen, um die in wäßrigem Medium aus dem Anion freigesetzte Knallsäure abzufangen.

Die Verwendung von Aceton als Lösungsvermittler hatte das Auftreten von Hydroxyisopropyl-Resten in den Produkten zur Folge¹⁹⁾; 2 addiert sich an Aceton, und das neue Nitriloxid geht Cycloadditionen ein.

Bei Beginn dieser Arbeit (1965) suchten wir daher nach einer Methode, die es gestattet, mit niedriger Stationärkonzentration an 2 im organischen Medium zu arbeiten. Als geeignete Quelle bot sich Formohydroximoyljodid (15) an, aus dem in ätherischer Lösung in Gegenwart des Dipolarophils – oder direkt im überschüssigen Dipolarophil – durch langsames Einrühren von Triäthylamin die Knallsäure freigesetzt wird.

Quilico und Panizzi⁸⁾ überführten Knallquecksilber mit Natriumamalgam in Natrium-fulminat und letzteres mit Jodwasserstoff in 15. Wir sparten die zeitraubende und unangenehme Umwandlung des Knallquecksilbers in das Knallnatrium ein, was



¹⁴⁾ K. Bast, M. Christl, R. Huisgen, W. Mack und R. Sustmann, Chem. Ber. **106**, 3258 (1973).

¹⁵⁾ M. Christl und R. Huisgen, Chem. Ber. **106**, 3345 (1973).

¹⁶⁾ R. Huisgen und W. Mack, Tetrahedron Lett. **1961**, 583; Chem. Ber. **105**, 2805 (1972).

¹⁷⁾ G. Adembri, P. Sarti-Fantoni, F. De Sio und P. Franchini, Tetrahedron **23**, 4697 (1967).

¹⁸⁾ V. Bertini, A. De Munno, D. Pelosi und P. Pino, J. Heterocycl. Chem. **5**, 621 (1968).

¹⁹⁾ ^{19a)} A. Quilico und G. Speroni, Gazz. Chim. Ital. **69**, 508 (1939); **70**, 779 (1939). – ^{19b)} Korrektur der Strukturformeln: A. Quilico und L. Panizzi, ebenda **72**, 458 (1942).

die Darstellung größerer Mengen von **15** erleichterte. Das nach der *Liebig'schen*²⁰⁾, von *Beckmann*^{21a)} modifizierten Vorschrift bereitete und nach *Wöhler*^{21b)} umgefällte Quecksilber-fulminat wurde als wäßrige Suspension in Jodwasserstoffsäure und Kaliumjodid eingetragen; die auf metallisches Quecksilber bezogene Ausbeute an **15** betrug 44–58%. Das kristalline **15** ist unterhalb -20°C lagerstabil.

B. NMR- und IR-Spektren der Knallsäure-Addukte an CC-Doppelbindungen

In 3-Stellung unsubstituierte 2-Isoxazoline sind auf anderem Wege bisher nicht zugänglich. Wir stützten die Konstitutionsermittlung vornehmlich auf die Kernresonanzspektren (Tab. 1). Wie erwartet, sind sie denen der 3-Phenyl-2-isoxazoline^{1,14,22)} recht ähnlich. Die 4- und 5-ständigen Protonen absorbieren regelmäßig bei etwas höherem Feld als dort, und zwar um durchschnittlich 0,38 bzw. 0,22 ppm. Das Signal von 5-H erscheint wegen der Entschirmung durch den benachbarten Ringsauerstoff immer bei tieferem Feld als das von 4-H. Bei den Kopplungskonstanten fällt auf, daß *trans*- $J_{4,5}$ (J_{BD} in Tab. 1) in den methoxycarbonyl-substituierten Knallsäure-Addukten bis zu 2,2 Hz größer ist; sonst sind die Unterschiede klein.

Ein zusätzliches Signal bringt das 3-H ein. Als quasi-Aldoxim-Proton absorbiert es stark entschirmt bei τ 2,63–3,10. Seine Kopplungen mit den 4-Protonen betragen 1,5–2,0 Hz und sind beträchtlich kleiner als in aliphatischen Aldoximen²³⁾. Angesichts der relativen Starrheit des Isoxazolin-Ringes mit Diederwinkel zwischen 3-H und 4-H von nahe bei 60° überraschen diese Werte nicht. Auch die Kopplung zwischen dem 3- und dem 5-Proton besitzt eine meßbare Größe, nämlich $-0,6$ Hz, wobei das negative Vorzeichen aus Analogiegründen^{24a)} angenommen wurde.

Die Addukte von **2** an mono- oder 1,2-disubstituierte Äthylene enthalten ABMX- bzw. AMX- oder ABX-Spinsysteme, die, wenn notwendig, mithilfe der Subspektren-Methode²⁵⁾ analysiert wurden. Der Zuordnung lagen die Annahmen zugrunde, daß $J_{4,4}$ als geminale Kopplung negatives Vorzeichen^{24a)} hat und daß — wie bei den 3-Phenyl-2-isoxazolin²²⁾ — die *cis*-Kopplung zwischen 4-H und 5-H größer ist als die *trans*-Kopplung.

Auch die IR-Spektren lassen einige Charakteristika erkennen. Neben der schwachen bis mittelstarken C=N-Bande bei etwa 1600 cm^{-1} sei eine starke und breite Absorption mit mehreren Maxima oder Schultern zwischen 813 und 871 cm^{-1} erwähnt, die wir entweder der Wagging-Schwingung des 3-ständigen Wasserstoffs oder der N—O-Valenzschwingung oder einer Überlagerung aus beiden zuordnen. 3-Substituierte 2-Isoxazoline^{14,15)} weisen vergleichbare, meist allerdings schwächere Banden erst bei etwas größeren Wellenzahlen auf. Obige Interpretation wird durch die Analyse des Formaldoxim-IR-Spektrums nahegelegt²⁶⁾.

20) J. v. Liebig, Ann. Chem. Pharm. **95**, 282 (1855).

21) 21a) E. Beckmann, Ber. Deut. Chem. Ges. **19**, 993 (1886). — 21b) L. Wöhler und A. Weber, ebenda **62**, 2742 (1928).

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

23) NMR Spectra Catalog, No. 373, 420, Varian Associates, 1963.

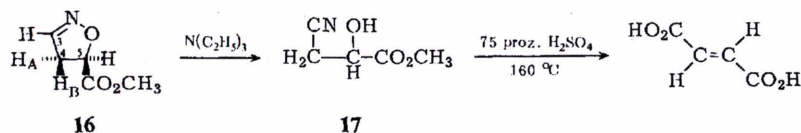
24) J. W. Emsley, J. Feeny und L. H. Sutcliffe, High Resolution NMR Spectroscopy, Pergamon Press, Oxford 1965. — 24a) S. 681. — 24b) S. 1037. — 24c) S. 782.

25) 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.

26) S. Califano und W. Lüttke, Z. physik. Chem. (Frankfurt) **6**, 83 (1956).

C. α,β -Olefinische Carbonsäureester

Der eiskalten Lösung von 24 mmol **15** in überschüssigem *Acrylsäure-methylester* tropfte man in 2 h 1 Äquivalent Triäthylamin in Äther zu. Zu 93% isolierte man den 2-Isoxazolin-5-carbonsäure-methylester (**16**); die NMR-Analyse bot keinen Hinweis auf das Auftreten des Orientierungsisomeren.



Das in CDCl_3 aufgenommene NMR-Spektrum ließ sich nach erster Ordnung auswerten, da die τ -Werte der beiden 4-Protonen zufällig gleich sind. Im Spektrum ohne Solvens trat die volle Komplexität zutage (Abb. 1). Die Tieffeld-Satelliten des 4- H_A verschwinden unter dem Methoxyl-Signal bei τ 6.20. Proton 4- H_A koppelt stärker mit 5-H als 4- H_B und muß daher *cis*-ständig sein. Die Estergruppe entschirmt das *trans-vic.* 4- H_A um 0.13 ppm stärker als das *cis-vic.* 4- H_B .

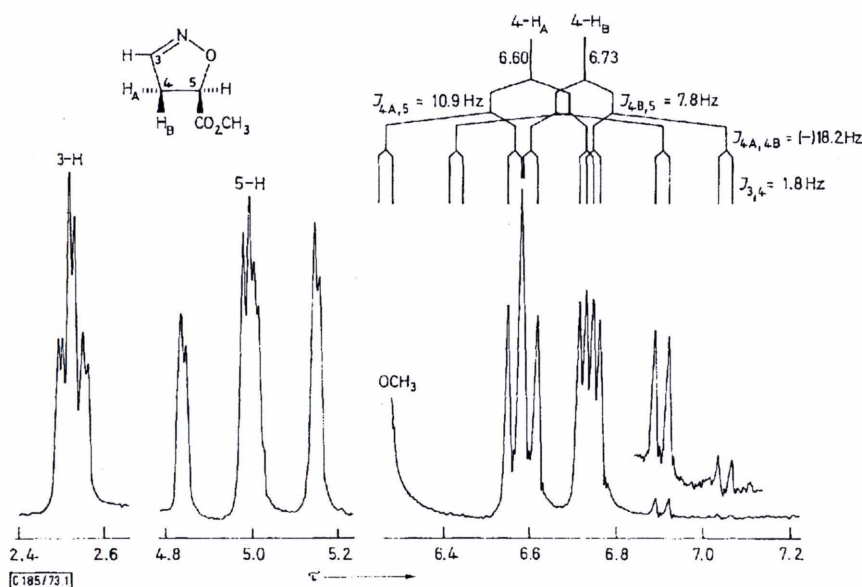
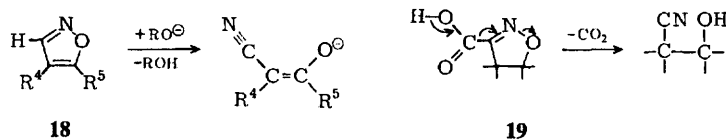


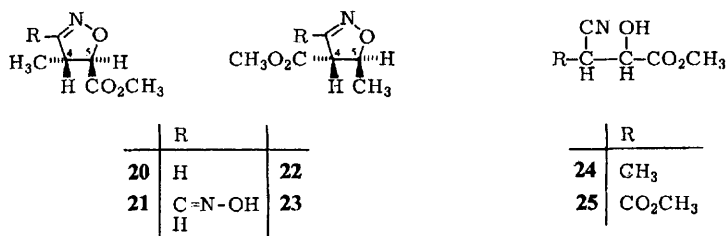
Abb. 1. Ausschnitte aus dem gedehnten NMR-Spektrum des 2-Isoxazolin-5-carbonsäure-methylesters (**16**) bei 60 MHz ohne Lösungsmittel mit TMS als internem Standard. Die einzelnen Bandengruppen wurden nicht mit der gleichen Verstärkung gemessen

Bei der Darstellung von **16** muß man einen Triäthylamin-Überschuß vermeiden, da die tertiäre Base das Isoxazolin **16** bei Raumtemperatur quantitativ in 3-Cyan-2-hydroxypropionsäure-methylester (**17**) überführte, der seinerseits bei energischer Säurebehandlung Fumarsäure lieferte. Im IR-Spektrum treten die OH- und Nitril-

schwungung bei 3430 bzw. 2253 cm^{-1} auf. Im NMR-Spektrum erscheint neben dem Signal des OCH_3 -Singulets das 2-H als Triplet bei τ 5.48, da die Kopplungen zu den beiden anisochronen 3-H – C-2 ist chiral – praktisch gleich sind.



Bezüglich des Mechanismus der Ringöffnung $16 \rightarrow 17$ vermuten wir, daß die Heterolyse der NO-Bindung *gleichzeitig* mit der Ablösung des 3-Prottons durch die tertiäre Base erfolgt. Bei in 3-Stellung unsubstituierten Isoxazolen **18** ist die alkalische Ringöffnung zu α -Keto-nitrilen lange bekannt²⁷⁾; da die Ringöffnung hier mit dem Verlust des aromatischen Charakters verbunden ist, erfordert die Deprotonierung das stärker basische Alkoholat-Anion. Die ebenfalls mit Ringspaltung verbundene Decarboxylierung von Steroid-isoxazolin-3-carbonsäuren **19**²⁸⁾ dürfte der basenkatalysierten Reaktion von **16** mechanistisch verwandt sein.



Bei der *in situ*-Umsetzung von **2** mit *Crotonsäure-methylester* gelangte man zu 36% des Gemischs des 5-Carbonesters **20** und des 4-Carbonesters **22**; laut NMR-Analyse der 5-H-Signale wurden die beiden Additionsrichtungen im Verhältnis 62:38 beschriftet. Infolge der geringen dipolarophilen Aktivität des Crotonsäureesters wurde die Dimerisation der Knallsäure nicht vollständig unterdrückt; zu 31% fielen die zugehörigen 2:1-Addukte **21** und **23**, also die Cycloaddukte des (Hydroxyimino)acetonitriloxids (**12**), im 45:55-Verhältnis an.

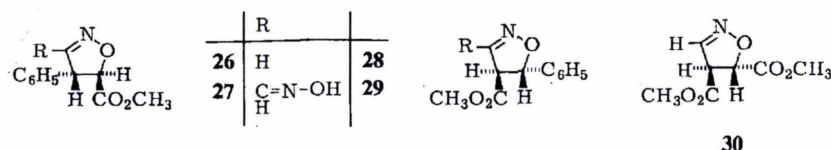
Die 1:1-Addukte **20** und **22** wurden schichtchromatographisch getrennt; die NMR-Spektren ermöglichten die Zuordnung. Nur **20**, nicht **22**, erlitt mit Triäthylamin bei Raumtemperatur Ringöffnung zum Hydroxy-nitril **24**; auch die Gaschromatographie ist mit der quantitativen Umwandlung $20 \rightarrow 24$ verbunden. Im IR-Spektrum von **24** findet man wieder OH-, Nitril- und Estercarbonyl-Frequenzen. Im NMR-Spektrum erscheint das 2-H als Dublett bei tiefstem Feld (τ 5.74), während das Doppelquadruplett des 3-H bei τ 6.81 absorbiert.

²⁷⁾ L. Claisen und R. Stock, Ber. Deut. Chem. Ges. **24**, 130 (1891); Übersicht: A. Quilico, Isoxazoles and Related Compounds, Five- and Six-Membered Compounds with Nitrogen and Oxygen, in The Chemistry of Heterocyclic Compounds (Herausgeber A. Weißberger), S. 44, Interscience Publishers, New York 1962; Kinet. Untersuchung: V. Bertini, A. De Munno und P. Pino, Gazz. Chim. Ital. **97**, 185 (1967).

²⁸⁾ U. Stache, W. Fritsch und H. Ruschig, Liebigs Ann. Chem. **685**, 228 (1965); G. W. Moersch, E. L. Wittle und W. A. Neuklis, J. Org. Chem. **32**, 1387 (1967).

Warum tritt der 5-Carbonester **20** soviel leichter in die Ringöffnung mit Triäthylamin ein als das Isomere **22**? Wir schließen, daß die Acidifizierung des 3-H durch den induktiven Effekt der 4-Carbonester-Gruppe in **22** weniger bedeutsam ist als die Stabilisierung des Alkoholat-Ions durch die 5-Esterfunktion im Übergangszustand der **20**-Ringöffnung. Wir sehen darin ein gewichtiges Argument für den Synchroncharakter der amin-katalysierten Öffnung des Isoxazolin-Rings.

Die NMR-Spektren der im Gemisch analysierten 2:1-Addukte **21** und **23** sind denen von **20** und **22** — mehr noch vielleicht den Benzonitriloxid-Addukten des Methylcrotonats¹⁾ — ähnlich. Die Singulets des Aldoxim-CH treten bei τ 2.01 bzw. 1.95 auf. Eine breite IR-Bande bei 3350 cm^{-1} geht auf assoziiertes Hydroxyl zurück.



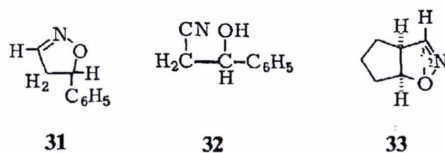
Durch Hochvakuum-Destillation des aus **2** und *Zimtsäure-methylester* in Äther erhaltenen Produkts trennte man die Knallsäure-Addukte **26** und **28** (23%) von denen des Dimeren **12**, also **27** und **29** (33%). Das Verhältnis **26** : **28** = 24 : 76 kommt dem 30 : 70-Verhältnis der entsprechenden Benzonitriloxid-Addukte¹⁾ nahe. Schichtchromatographie ermöglichte lediglich die Reinisolierung des Hauptprodukts **28**.

Aus dem 1:2-Gemisch der Bisaddukte **27** und **29** kristallisierte das letztere. Im NMR-Spektrum von **29** liegen die Dubletts des 4-H und 5-H weit auseinander, wie für Isoxazolin-4-carbonester typisch^{1, 22)}.

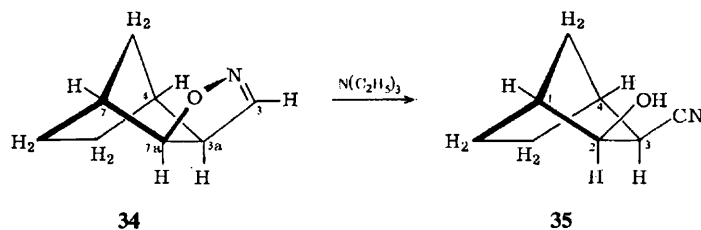
Aus der Umsetzung von 0,2 M *Fumarsäure-dimethylester* in Äther mit **15** und Triäthylamin gingen 35% des Addukts **30** hervor, dessen NMR-Spektrum strukturbeweisend war. Die Behandlung mit Triäthylamin führte zur sofortigen Verharzung. Wir vermuten, daß auch hier das Cyan-carbinol **25** auftritt, aber als β -Hydroxyester Wasser abspaltet; der Cyanfumarsäureester würde der anionischen Polymerisation anheimfallen.

D. Styrol und Cycloalkene

Die *in situ*-Anlagerung von **2** an *Styrol* erbrachte zu 70% das flüssige, isomerenfreie 5-Phenyl-2-isoxazolin (**31**). *Bianchi* und *Grünanger*¹¹⁾ erhielten das gleiche Addukt mit der Natrium-fulminat-Methode in geringer Ausbeute und dehydrierten es zum bekannten 5-Phenylisoxazol. In siedendem Triäthylamin, also unter energischeren Bedingungen als bei **16**, vollzog sich die Ringöffnung von **31** zu **32**, dessen Konstitution aus NMR- und IR-Spektrum hervorging.



Aus Cyclopenten und **2** erhielt man nur noch 8% des bicyclischen Isoxazolins **33**. Cyclohexen lieferte kein Addukt mehr; dies scheint der Folge sinkender dipolarophiler Aktivität zu entsprechen. Im NMR-Spektrum von **33** fand sich das 3-H-Dublett bei τ 3.05.



Benzonitriloxid lagert sich 72mal rascher an Norbornen an als an Cyclopenten²⁹⁾. Die winkelgespannte Doppelbindung des *Norbornens* erwies sich als überlegenes Dipolarophil gegenüber Knallsäure, wie die 76proz. Ausbeute am Addukt **34** lehrte. Im NMR-Spektrum (Abb. 2) tritt das Signal des stärkst entschirmten 3-H bei τ 3.08 auf. Daß die Kopplung der *endo*-Protonen 3a-H und 7a-H mit den Brückenkopf-Protonen 4-H und 7-H (diedrischer Winkel ca. 88°) unter dem Auflösungsvermögen des Spektrometers bleibt, beweist die *exo*-Angliederung des Isoxazolin-Ringes. Die Signale des 3a-H-Dubletts sind etwas breiter als die von 7a-H; sie enthalten die nicht aufgelöste Kopplung mit 3-H, die 1.5 Hz beträgt.

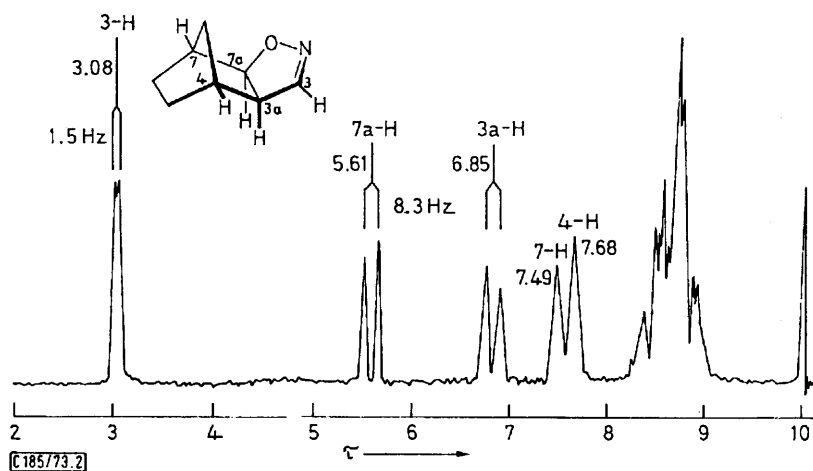


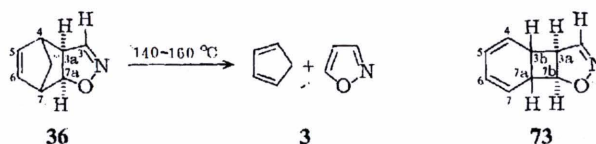
Abb. 2. NMR-Spektrum des 3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-4,7-methano-1,2-benzisoxazols (**34**) bei 60 MHz in CDCl_3 mit TMS als internem Standard

Nach 12stdg. Kochen von **34** in Triäthylamin isolierte man 93% des kristallinen 3-*exo*-Cyannorbornan-2-*exo*-ols (**35**), das die IR-Absorptionen der funktionellen Gruppen aufwies. Das NMR-Spektrum zeigte, daß die basische Ringöffnung nicht

²⁹⁾ K. Bast, M. Christl, R. Huisgen und W. Mack, Chem. Ber. 106, 3312 (1973), nachstehend.

von konfigurativer Änderung begleitet war. $J_{2,3} = 6.7$ Hz ist eine *cis*-Kopplung; *endo-exo*-Kopplungen am Norbornan-System betragen 2–4 Hz³⁰). Die geringe Kopplung des 2-H und 3-H mit 1-H und 4-H steht mit der *endo*-Stellung der ersteren im Einklang. Das 2-H-Dublett bei τ 6.04 ist nur wenig verbreitert, während dem Doppel-dublett des 3-H bei τ 7.25 $J_{3,4} = 1.5$ Hz entnommen wird; typische Kopplungen von *exo*-H mit dem Brückenkopfwasserstoff liegen dagegen bei ca. 4 Hz³⁰).

Das Norbornadien-Addukt **36**, zu 41% isoliert, ist in wesentlichen Teilen seines NMR-Spektrums dem von **34** ähnlich; die *endo*-Protonen 3a-H und 7a-H sind unter dem Einfluß der Doppelbindung um 0.3 ppm nach tiefem Feld verschoben. Das weiter entfernte 3-H bleibt dagegen unbeeinflusst. Die olefinischen 5- und 6-H bilden den AB-Teil eines ABXY-Spektrums; sie koppeln miteinander (5.7 Hz) und mit den Brückenkopf-Protonen ($J = 2.8$ Hz).



In Analogie zu den Addukten des Diphenylnitrilimins³¹) und Phenylazids³²) an Norbornadien trat auch **36** in eine thermische Retro-*Diels-Alder*-Reaktion ein; Cyclopentadien und Isoxazol (**3**) waren die Produkte. Da Bicyclo[2.2.1]heptadien ein besseres Dipolarophil ist als Acetylen, sind die Cycloaddukte des Acetylens häufig besser auf dem Umweg über die Norbornadien-Addukte und deren Cycloreversion zugänglich.

Aus der *in situ*-Umsetzung von **2** mit dem relativ reaktionsträgen *Cyclooctatetraen* gingen nur 8% des Cycloaddukts **37** hervor, verglichen mit 83% Benzonitriloxid-Addukt¹⁴) unter ähnlichen Bedingungen; dies unterstreicht die Geschwindigkeit, mit der sich die Oligomerisation der Knallsäure vollzieht. Abgesehen von der Ringangliederung, *anti* oder *syn* am 4gliedrigen Ring, folgt die Struktur **37** aus dem NMR-Spektrum (Tab. 1). Neben dem Dublett des 3-H bei τ 2.63 tritt das Multiplett der vier Vinylprotonen des Cyclohexadien-Teilstücks bei 4.0–4.5 auf. Die Signale von 3b-H und 7a-H (τ 6.82) sind nicht separiert. Das Proton 3a-H bildet ein Dublett bei τ 6.12 mit $J_{3a,7b} = 7.8$ Hz; jedes der beiden Signale ist weiter zum Triplet aufgespalten, da die Kopplungen mit 3-H (1.9 Hz) und mit 3b-H (~ 1.5 Hz) ähnlich sind. Bezüglich einer bicyclischen Vorstufe des tricyclischen Addukts **37** sei auf die früheren Ausführungen¹⁴) verwiesen.

E. Alkine

Die NMR-Spektren, auf die sich die Konstitutionsermittlung im wesentlichen gründet, seien wiederum vorangestellt (Tab. 2). Im Isoxazol (**3**) selbst führen $J_{3,4} = J_{4,5} = 1.5$ Hz zur Triplet-Aufspaltung des Signals von 4-H, das mit τ 3.59 am stärk-

³⁰) J. I. Musher, Mol. Phys. 6, 93 (1963); D. C. Kleinfelder, E. S. Trent, J. E. Mallory und T. E. Dye, J. Amer. Chem. Soc. 88, 5350 (1966).

³¹) R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbillich und H. Knupfer, Tetrahedron 17, 3 (1962).

³²) R. Huisgen, L. Möbius, G. Müller, H. Stangl, G. Szeimies und J. M. Vernon, Chem. Ber. 98, 3992 (1965).

sten abgeschirmt ist. Die Zuordnung der Dubletts bei τ 1.49 und 1.66 zu 5-H und 3-H gründet sich auf die Entschirmung durch das benachbarte Heteroatom ($O > N$) sowie auf die größere Linienbreite des 1.66-Signals als Folge der Kernquadrupol-Relaxation^{24b)} des benachbarten Stickstoffs.

Auch bei den Isoxazol-Derivaten der Tab. 2 sind die *vic.*-Kopplungen klein, wie allgemein für 5gliedrige Heteroaromaten typisch^{24c)}. Eine 5-ständige Estergruppe

Tab. 2. Chemische Verschiebungen (in τ) und Kopplungskonstanten (in Hz) der Addukte der Knallsäure an acetylenische Dipolarophile bei 60 MHz in $CDCl_3$ mit TMS als internem Standard. Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multiplett

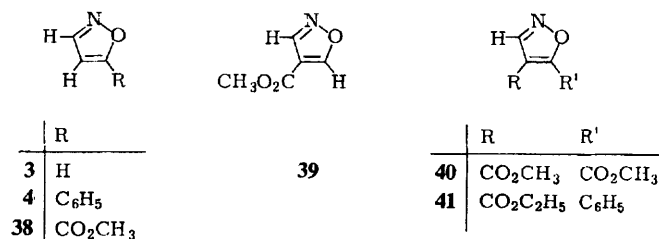


Formel-Nr.	3-H	A	B	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$		
3	d 1.66	H	t 3.59	H	d 1.49	1.5	1.5
4	d 1.72	H	d 3.52	C_6H_5	m 1.93–2.74	1.9	—
38	d 1.47	H	d 2.93	CO_2CH_3	s 5.98	1.8	—
39	s 1.30	CO_2CH_3	s 6.09	H	s 0.85	—	—
40	s 1.29	CO_2CH_3	s 6.06	CO_2CH_3	s 5.93	—	—
41	s 1.34	$CO_2C_2H_5$	t 8.65 und q 5.63, $J = 7.2$ Hz	C_6H_5	m 1.61–2.75	—	—

entschirmt das 4-H um 0.66 ppm. Auffallend ist die unterschiedliche Tieffeldverschiebung von 3-H und 5-H durch eine 4-Carbonester-Gruppe: 0.36 ppm beim 3-H, aber 0.64 beim 5-H, das in der ladungsfreien Grenzformel über eine Doppelbindung mit der 4-Stellung verbunden ist.

Bei der langsamen Freisetzung von **2** aus **15** in *Phenylacetylen* gewannen wir 52% 5-Phenylisoxazol (**4**), das mit der Natrium-fulminat-Methode nur zu 3% erhalten wurde⁹⁾. Die Addition scheint in der Richtung eindeutig zu sein wie die betreffende des Benzonitriloxids¹⁴⁾.

Propiolsäure-methylester lieferte mit **2** 52% eines Gemischs, das die Addukte **38** und **39** im Verhältnis 84:16 enthielt. Die unterschiedliche Multiplizität der NMR-Signale der Ringprotonen machte die Zuordnung eindeutig; im Einklang damit absorbierte die dem Ringsauerstoff benachbarte Estermethylgruppe in **38** bei tieferem Feld. Die Anlagerung des Benzonitriloxids an Propiolsäureester ergab das sehr ähn-



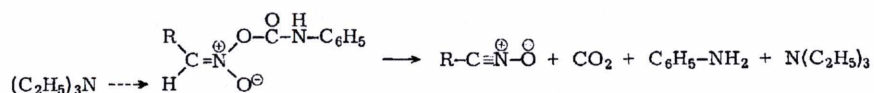
liche 72:28-Verhältnis von 5-Carbonester und 4-Carbonester. Dies unterstreicht, wie stark die Orientierungsverhältnisse von der elektronischen Struktur der Komponenten und wie wenig sie vom Raumanspruch des Substituenten am Nitriloxid-Kohlenstoff geprägt werden. Das Hauptprodukt **38** wurde durch Umkristallisieren rein erhalten.

Bei der Umsetzung von **15** und Triäthylamin mit überschüssigem *Acetylendicarbonsäure-dimethylester* erschwerte die Bildung von Jodfumarsäure-dimethylester — das Dipolarophil als HJ-Acceptor — die Isolierung des Cycloaddukts. Wir rührten daher die selbst nicht stabile Lösung von je einem Äquivalent Acetylendicarbonester und Triäthylamin in die Lösung von **15** ein und gelangten zu 33% des Dicarbonesters **40**.

Phenylpropionsäureester nimmt Benzonitriloxid 20mal langsamer auf als Propionsäureester²⁹⁾. Die Reaktion der Knallsäure mit *Phenylpropionsäure-äthylester* erbrachte nur 2% eines reinen Addukts, dem wir in Analogie zur Additionsrichtung des Benzonitriloxids¹⁴⁾ die Struktur **41** zuschreiben.

F. Zur Reaktivität des Systems Nitromethan/Phenylisocyanat

Mukaiyama und *Hoshino*³³⁾ entdeckten in der Reaktion von primären Nitroalkanen mit Phenylisocyanat unter Triäthylamin-Katalyse einen eleganten Weg zu Nitriloxiden. Auf die basenkatalysierte *O*-Acylierung folgt eine E₂-Reaktion unter Bildung der CN-Dreifachbindung.



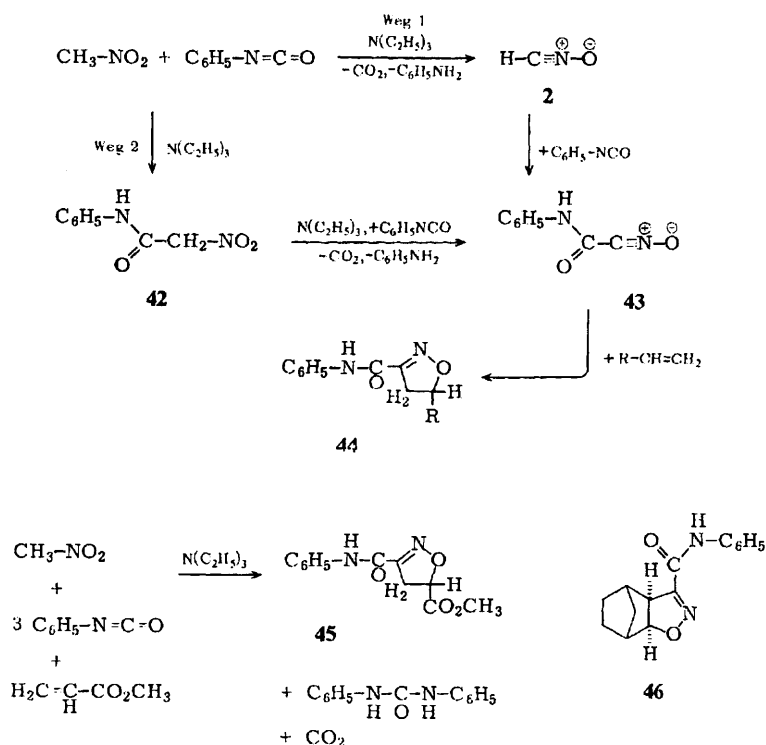
Die Methode versagt bei Nitromethan. Bei dessen Umsetzung mit überschüssigem Phenylisocyanat unter Triäthylamin-Katalyse in Gegenwart von äthylenischen Dipolarophilen gelangten *Paul* und *Tchelitcheff*³⁴⁾ nicht zu Addukten der Knallsäure, sondern zu den 3-(Phenylcarbamoyl)-2-isoxazolinen **44**. Sie zeigten, daß das aus Nitromethan-natrium und Phenylisocyanat bereitete α -Nitroacetanilid (**42**)³⁵⁾ mit Phenylisocyanat, Triäthylamin und Dipolarophilen die gleichen Isoxazoline **44** ergab. Dennoch blieb offen, ob bei der Reaktion des Nitromethans das (Phenylcarbamoyl)-formonitriloxid (**43**) auf Weg 1 aus Knallsäure und Phenylisocyanat oder auf Weg 2 über **42** entstand.

Wir setzten Nitromethan mit Phenylisocyanat in Acrylsäure-methylester, einem sehr guten Dipolarophil, unter Triäthylamin-Katalyse um und erhielten 57% **45** und 96% Diphenylharnstoff, ohne daß das Knallsäure-Addukt **16** faßbar war. Angesichts der Basenempfindlichkeit von **16** (Ringöffnung zu **17**) wiederholten wir den Versuch mit Norbornen als Dipolarophil, vermochten aber auch hier nicht das Knallsäure-Addukt **34** zu isolieren, obwohl dieses gegen Triäthylamin in der Kälte stabil ist. 58% des 3-Phenylcarbamoyl-Derivats **46** wurden erhalten. Wir überzeugten uns davon,

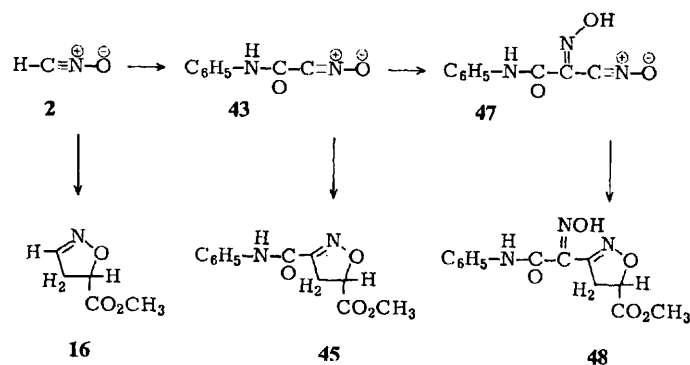
³³⁾ T. Mukaiyama und T. Hoshino, J. Amer. Chem. Soc. **82**, 5339 (1960).

³⁴⁾ R. Paul und S. Tchelitcheff, Bull. Soc. Chim. France **1963**, 140.

³⁵⁾ W. Steinkopf und H. M. Daege, Ber. Deut. Chem. Ges. **44**, 497 (1911).



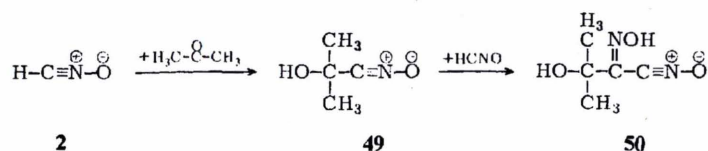
daß **16** und **34** unter den Reaktionsbedingungen nicht etwa in **45** bzw. **46** übergehen; die Isoxazoline sind stabil gegen Phenylisocyanat. Unter der Annahme, daß Phenylisocyanat viel rascher mit Knallsäure reagiert als die hier verwendeten Dipolarophile, sind auch diese Resultate noch mit Weg 1 und Weg 2 im obigen Schema vereinbar.



Einblick in den Mechanismus bot ein Versuch, bei dem wir Phenylisocyanat und Methyl-acrylat um Knallsäure konkurrieren ließen, die aus Formohydroximoyljodid (**15**) und Triäthylamin *in situ* freigesetzt wurde. Wir isolierten 13% **16**, 7% **45** und

6% **48**; vermutlich wirken Nebenreaktionen zwischen **15** und Phenylisocyanat ausbeute-mindernd. Das Auftreten des 2-Addukts **16** läßt keinen Zweifel daran, daß *freie Knallsäure* unter den *Mukaiyama-Hoshino-Bedingungen nicht auftritt*, sondern der Weg 2 über α -Nitroacetanilid (**42**) zutrifft. Mit der Bildung von **16** konkurriert die Anlagerung von **2** an Phenylisocyanat zu **43**, das sich an Acrylsäureester zu **45** addiert, oder eine zweite Molekel **2** unter Bildung von **47** aufnimmt; aus der Cycloaddition des letzteren resultiert **48**.

Das IR-Spektrum von **48** zeigt neben der Absorption des Estercarbonyls bei 1735 die Amid-I- und -II-Banden bei 1678 und 1538 cm^{-1} sowie die OH- und NH-Streckfrequenzen. Im NMR-Spektrum (DMSO) verschwinden das NH-Signal bei $\tau -1.07$ und das OH-Signal bei 5.95 auf den Zusatz von D_2O hin.



Der Übergang von **2** in **43** und **47** ist analog der Folge $2 \rightarrow 49 \rightarrow 50$, die sich vermutlich in Aceton abspielt. *Quilico* und *Stagno d'Alcontres*⁹⁾ isolierten die Addukte dieser drei Nitriloxide in 3-, 0,3- und 13proz. Ausbeute, als sie Phenylacetylen und Natrium-fulminat in wäßrigem Aceton mit Schwefelsäure umsetzten.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die Förderung der Arbeit. Die Mikroanalysen wurden dankenswerterweise von Herrn *H. Schulz* und Frau *M. Schwarz* ausgeführt, die Spektren von Herrn *H. Huber* und Frau *R. Kopp* aufgenommen.

Experimenteller Teil

Formohydroxymoyljodid (15): Das aus 40,0 g (200 mmol) Quecksilber erhaltene *Knallquecksilber*^{20, 21)} wurde durch Dekantieren von der Hauptmenge des Wassers befreit. Der so gewonnene Brei wurde in das kräftig gerührte, auf -40°C gekühlte Gemisch aus 105 ml 56,7proz. (800 mmol) Jodwasserstoffsäure und 83 g (500 mmol) Kaliumjodid portionsweise eingetragen, wobei die Temperatur -30°C nicht überstieg. Nach 30 min ließ man auf 0°C auftauen und saugte die Kristalle ab, welche zum größten Teil aus **15** bestanden; das Filtrat wurde verworfen. Im Scheidetrichter behandelte man das abgesaugte Material mit eiskaltem Äther und Eiswasser, dem zur Beseitigung von Jod etwas Thiosulfat zugesetzt war. Die Ätherphase wurde 2mal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat in der Tiefkühltruhe bei -30 bis -40°C aufbewahrt; dies ist die beste Lagerungsmethode. Kristalline Präparate können, wenn sie längere Zeit bei tiefer Temperatur aufbewahrt werden, beim Aufwärmen verpuffen. Die Ausb. an **15** betrug 30–40 g (44–58%, auf eingesetztes Quecksilber bezogen); Zers.-P. $60-65^\circ\text{C}$ (Lit.³⁶⁾ 65°C unter leichter Explosion).

Für die Versuche mit **15** wurde ein aliquoter Teil dieser Lösung im Rotationsverdampfer im 10°C -Bad eingengt, der Rückstand gewogen und sofort mit Lösungsmittel versetzt.

³⁶⁾ C. F. Palazzo, Gazz. Chim. Ital. **39** II, 249 (1909).

α,β -Olefinische Carbonsäure-methylester als Dipolarophile

2-Isloxazolin-5-carbonsäure-methylester (16): 4.10 g (24.0 mmol) Formohydroximoyljodid (**15**) wurden in 50 ml *Acrylsäure-methylester* gelöst. Unter Eiskühlung und Rühren tropfte man in 2 h 2.41 g (23.9 mmol) Triäthylamin in 20 ml absol. Äther zu. Dann wurde mit 50 ml Äther verdünnt und das Triäthylammoniumjodid (4.95 g, 94%) abgesaugt. Nach Abdampfen des Äthers und des überschüss. Dipolarophils gingen bei 70–80°C (Bad)/0.001 Torr 2.89 g (93%) **16** als gelbe Flüssigkeit über, die nach mehrmaliger Destillation farblos war; $n_D^{20} = 1.4557$.

IR (Film): C=O 1740, C=N (mittelstark) 1604; 3-CH-Wagging und/oder N–O 828 mit Schultern bei (immer fallender Intensität) 804, 852 cm^{-1} . — NMR: Tab. 1 und Abb. 1.

$\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_3$ (129.1) Ber. C 46.51 H 5.47 N 10.85 Gef. C 46.42 H 5.69 N 10.72

3-Cyan-2-hydroxypropionsäure-methylester (17): Man bewahrte **16** mit der gleichen Menge Triäthylamin 1 Tag bei Raumtemp. auf und zog die Base i. Vak. ab. Der Rückstand destillierte bei 80–95°C (Bad)/0.001 Torr und ergab quantit. **17** als farblose Flüssigkeit.

IR (Film): OH (assoz.) 3430 (breit); C=N 2253; C=O (breit mit 3 Maxima) 1729, 1741, 1752 cm^{-1} . — NMR (CDCl_3): 2-H t τ 5.48 mit $J_{2,3} = 5.5$ Hz. Die 3-Methylenprotonen sind anisochron infolge Nachbarschaft eines Chiralitätszentrums; die τ -Werte sind aber so nahe bei 7.12, daß man von den erwarteten 8 Linien (AB-Teil von ABX) nur 3 sieht. OCH_3 s 6.12; OH (breit) 6.37.

$\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_3$ (129.1) Ber. C 46.51 H 5.47 N 10.85 Gef. C 45.90 H 5.68 N 10.74

Saure Hydrolyse von 17: 3 ml 75 vol.-proz. Schwefelsäure und eine Spatelspitze Kochsalz wurden bei aufgesetztem Rückflußkühler auf 160°C erhitzt. Durch den Kühler führte man 400 mg **17** ein und spülte mit etwas Methanol nach. Die Lösung wurde 30 min auf 160°C und weitere 30 min auf 200°C erhitzt. Nach dem Abkühlen goß man auf 10 g Eis. Es schied sich einige mg Niederschlag ab, dessen IR-Spektrum mit dem von *Fumarsäure* identisch war.

4-Methyl-2-isloxazolin-5-carbonsäure-methylester (20) und 5-Methyl-2-isloxazolin-4-carbonsäure-methylester (22): 5.14 g (30.0 mmol) **15** wurden in 40 ml *Crotonsäure-methylester* unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise in 3.5 h mit 3.03 g (30.0 mmol) Triäthylamin in 20 ml Crotonester versetzt. Nach 1 weiteren h verdünnte man mit Äther, zog mehrmals mit Wasser aus und destillierte Äther und überschüss. Dipolarophil ab. Bei 60–80°C (Bad)/0.001 Torr gingen 1.65 g gelbe Flüssigkeit über. Im NMR-Spektrum bestimmte man mit 2-Methylnaphthalin als Standard eine Ausb. von 36% am Gemisch aus **20** und **22**; die Flächen der 5-Protonen verrieten ein 62:38-Verhältnis. Mit Dickschichtchromatographie (2 mm Kieselgel Merck PF₂₅₄₊₃₆₆, Laufmittel Benzol, 5mal Entwickeln, Eluieren mit Methylenchlorid) trennte man die beiden Produkte. Aus der Zone mit größerem R_F isolierte man **22** als farblose Flüssigkeit, Sdp. 60–70°C (Bad)/0.001 Torr.

IR (Film): C=O 1740; C=N (schwach) 1600; 3-CH-Wagging, N–O 863, 830 cm^{-1} . — NMR: Tab. 1.

$\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_3$ (143.1) Ber. C 50.34 H 6.34 N 9.79 Gef. C 50.75 H 6.45 N 9.52

Aus der 2. Zone erhielt man **20**, farblos, Sdp. 60–70°C (Bad)/0.001 Torr. — IR (Film): C=O 1753; C=N (schwach) 1603; 3-CH-Wagging, N–O 815 mit Schulter bei 828 cm^{-1} . — NMR: Tab. 1.

$\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_3$ (143.1) Ber. C 50.34 H 6.34 N 9.79 Gef. C 50.67 H 6.46 N 9.48

3-(N-Hydroxyformimidoyl)-4-methyl-2-isloxazolin-5-carbonsäure-methylester (21) und 3-(N-Hydroxyformimidoyl)-5-methyl-2-isloxazolin-4-carbonsäure-methylester (23): Nach dem Ab-

destillieren von **20** und **22** aus obigem Versuch verblieb ein Rückstand, aus dem bei 120 bis 150°C (Bad)/0.001 Torr 870 mg (31%) **21** und **23** als gelbes Öl destillierten. Mehrfaches Destillieren führte zum farblosen Produkt.

IR (Film): OH 3350 (breit), C=O 1740 cm^{-1} . — NMR (CDCl_3) von **21**: OH (breit) τ 0.7, HON=CH s 2.01, 5-H d 5.25 und 4-H m 6.0–6.3 mit $J_{4,5} = 5.0$ Hz, OCH₃ s 6.19, 4-CH₃ d 8.55 mit $J = 6.5$ Hz. **23**: OH (breit) τ 0.7, HON=CH s 1.95, 5-H m 5.03 und 4-H d 6.05 mit $J_{4,5} = 7.2$ Hz, OCH₃ s 6.25, 5-CH₃ d 8.57 mit $J = 7.0$ Hz. Das Verhältnis von ca. 45 : 55 resultierte aus dem Vergleich der 5-H-Flächen.

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ (186.2) Ber. C 45.16 H 5.41 N 15.05 Gef. C 45.34 H 5.60 N 15.25

3-Cyan-2-hydroxybuttersäure-methylester (24): Man bewahrte **20** mit etwa der gleichen Menge Triäthylamin 24 h auf und erhielt nach Abdestillieren der Base bei 70–80°C (Bad)/0.001 Torr quantitativ **24** als farblose Flüssigkeit. Beim Versuch der Trennung von **20** und **22** durch präparative Gaschromatographie gelangte man anstelle von **20** zum Ringöffnungsprodukt **24**.

IR (Film): OH 3450 (breit); C≡N 2275; C=O 1770 cm^{-1} . — NMR (CDCl_3): 2-H d τ 5.74 und 3-H dq 6.81 mit $J_{2,3} = 3.5$ Hz, OCH₃ s 6.11, OH (breit) 6.28, 3-CH₃ d 8.67 mit $J_{3,4} = 8.3$ Hz.

$\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_3$ (143.1) Ber. C 50.34 H 6.34 N 9.79 Gef. C 49.95 H 6.39 N 9.38

Addukt **22** reagierte unter gleichen Bedingungen nicht mit Triäthylamin. In siedendem Pyridin verharzte **22** langsam. Wir vermuten eine Ringöffnung zum 2-Cyan-3-hydroxybuttersäure-methylester, dessen Dehydratisierung und anionische Polymerisation des α -Cyanocrotonsäureesters.

4-Phenyl-2-isoxazolin-5-carbonsäure-methylester (26) und **5-Phenyl-2-isoxazolin-4-carbonsäure-methylester (28)**: Man löste 5.14 g (30.0 mmol) **15** und 10.0 g (62 mmol) Zimtsäure-methylester in 40 ml absol. Äther und rührte in 3 h 3.03 g (30.0 mmol) Triäthylamin in 20 ml Äther ein. Nach weiteren 30 min arbeitete man wie üblich auf. Bei 70–90°C (Bad)/0.001 Torr destillierte überschüss. Zimtester, und bei 90–130°C (Bad)/0.001 Torr gingen 1.92 g eines gelben Öls über, das gemäß NMR-Analyse aus 0.49 g Zimtester und 1.43 g (23%) **26** und **28** im Verhältnis 24 : 76 (5-H-Signalfächen) bestand. Nach mehrfacher Destillation bei 100–120°C (Bad)/0.001 Torr wurde analysiert. NMR s. Tab. 1. Durch Dickschichtchromatographie an 2 mm Kieselgel (einmal Entwickeln mit Benzol, Eluieren mit Methylenchlorid) wurde nur **28** als farblose Flüssigkeit rein erhalten.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (205.2) Ber. C 64.38 H 5.40 N 6.83 Gef. C 64.61 H 5.38 N 6.14

3-(N-Hydroxyformimidoyl)-4-phenyl-2-isoxazolin-5-carbonsäure-methylester (27) und **3-(N-Hydroxyformimidoyl)-5-phenyl-2-isoxazolin-4-carbonsäure-methylester (29)**: Aus dem Destillationsrückstand von **26** und **28** gingen bei 130–180°C (Bad)/0.001 Torr 1.23 g (33%) eines farblosen Öls über, das **27** und **29** laut NMR etwa im 1:2-Verhältnis enthält. Nach einiger Zeit kristallisierte **29** teilweise, Schmelzbereich 135–149°C. Die weiteren Schmelzgrenzen blieben auch nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol erhalten, obwohl das NMR-Spektrum nur **29** anzeigte. Möglicherweise liegen aufgrund der *syn-anti*-Isomerie der Oximgruppe zwei Verbindungen **29** gleicher Additionsrichtung vor, die zusammen auskristallisieren.

NMR von **27** (CDCl_3): HON=CH s $\tau \sim 1.90$, C₆H₅ s 2.60, 3-H und 4-H m 4.90–5.30, OCH₃ s 6.14. **29** (Dimethylsulfoxid-D₆): HON=CH s τ 1.83, C₆H₅ s 2.54, 5-H d 4.09 und 4-H d 5.60 mit $J_{4,5} = 7.7$ Hz, OCH₃ s 6.24.

29: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ (248.2) Ber. C 58.06 H 4.87 N 11.29 Gef. C 58.01 H 4.99 N 11.26

2-Isloxazolin-4,5-dicarbonsäure-dimethylester (30): Der Lösung von 4.55 g (26.6 mmol) **15** und 8.0 g (56 mmol) *Fumarsäure-dimethylester* in 250 ml absol. Äther tropfte man unter Eiskühlung und Rühren in 1 h 2.60 g (25.8 mmol) Triäthylamin in 10 ml Äther zu und arbeitete wie üblich auf. Überschüss. Dimethylfumarat ging aus dem 70–90°C-Bad/0.001 Torr über. Von 90–100°C (Bad)/0.001 Torr erhielt man 1.75 g (35%) **30** als gelbe Flüssigkeit, die laut NMR-Spektrum (Tab. 1) frei von Fumarester war. Nach wiederholter Hochvak.-Destillation farblos mit $n_D^{20} = 1.4641$. Verharzt bei Behandlung mit Basen. Die relativ geringe Ausbeute ist wohl auf die Basenempfindlichkeit des Addukts und auf die niedrige Dipolarophil-Konzentration zurückzuführen.

IR (Film): C=O 1735; C=N (schwach) 1603; C–O (breit) 1260; 3-CH-Wagging bzw. N–O 843 cm^{-1} .

$\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_5$ (187.2) Ber. C 44.92 H 4.85 N 7.48

Gef. C 44.90 H 4.84 N 7.78 Mol.-Masse 192 (osmometr. in Benzol)

Styrol und Cycloalkene

5-Phenyl-2-isoxazolin (31): Der eisgekühlten Lösung von 6.85 g (40.0 mmol) **15** in 30 ml (260 mmol) *Styrol* und 15 ml absol. Äther tropfte man in 75 min 4.04 g (40.0 mmol) Triäthylamin in 20 ml Äther zu. Nach üblicher Aufarbeitung ging bei 90–100°C (Bad)/0.001 Torr (Lit.¹¹) 107–108°C/0.4 Torr **31** als gelbe Flüssigkeit über, die mit wenig neutralem Aluminiumoxid farblos wurde und nach erneuter Hochvak.-Destillation 4.14 g (70%) wog; $n_D^{20} = 1.5500$.

IR (Film): Starke C_6H_5 -Schwingungen 1601, 1490; 3-CH-Wagging, N–O 849 mit Schultern bei 836, 813; C_6H_5 -Wagging 699, 757 cm^{-1} . — NMR (CDCl_3): Tab. 1; Lit.³⁷). NMR (CCl_4): $J_{3,4} = 1.9$, $J_{4,4} = -18.1$, $J_{4,5}$ (*cis*) = 11.2 und (*trans*) = 8.3 Hz.

$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}$ (147.2) Ber. C 73.45 H 6.16 N 9.52 Gef. C 73.77 H 6.37 N 9.54

3-Hydroxy-3-phenylpropionitril (32): 475 mg (3.2 mmol) **31** kochte man mit 5 ml *Triäthylamin* 4 h unter Rückfluß. Abziehen der Base und Destillation bei 100–110°C (Bad)/0.001 Torr lieferte 420 mg (89%) **32** als farblose Flüssigkeit.

IR (Film): OH (assoz.) 3405; C≡N 2240; C_6H_5 -Ringschwingung 1495 (stark), 1603 (schwach); OH-Deform. 1055; C_6H_5 -Wagging 700, 757 cm^{-1} . — NMR (CDCl_3); C_6H_5 s τ 2.71, CH t 5.18 und CH_2 d 7.45 mit $J = 6.1$ Hz, OH s 6.09; die Anisochronie der CH_2 -Protonen führt nicht zu unterschiedlichen τ -Werten.

$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}$ (147.2) Ber. C 73.45 H 6.16 N 9.52 Gef. C 73.76 H 6.47 N 9.41

4,5,6,6a-Tetrahydro-3aH-cyclopent[d]isoxazol (33): 6.76 g (39.3 mmol) **15** und 40 ml (530 mmol) *Cyclopenten* wurden mit 20 ml absol. Äther zur klaren Lösung gemischt. Unter Rühren und Eiskühlung trug man in 90 min 3.98 g (39.4 mmol) Triäthylamin in 20 ml *Cyclopenten* ein. Man verdünnte mit Äther und arbeitete wie üblich auf. Bei 90–110°C (Bad)/10 Torr gingen 490 mg einer dunklen Flüssigkeit über. Nach Behandlung mit neutralem Aluminiumoxid isolierte man durch mehrfache Destillation bei 90–100°C (Bad)/10 Torr 330 mg (8%) reines, farbloses **33**.

IR (Film): C=N 1600 (stark); 3-CH-Wagging, N–O 871, 848; weitere starke Banden bei 950, 786, 768, 906, 812, 924 cm^{-1} . — NMR: Tab. 1.

$\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}$ (111.1) Ber. C 64.84 H 8.16 N 12.60 Gef. C 64.82 H 8.19 N 13.10

³⁷) A. Perotti, G. Bianchi und P. Grünanger, *Chim. Ind. (Milan)* **48**, 492 (1966).

3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-4,7-methano-1,2-benzisoxazol (34): In die Lösung von 3.82 g (22.3 mmol) **15** und 10.0 g (106 mmol) *Norbornen* in 20 ml absol. Äther rührte man unter Eiskühlung in 90 min 2.23 g (22.0 mmol) Triäthylamin in 20 ml Äther ein. Nach normaler Aufarbeitung fielen 2.34 g (76%) **34** als farblose Flüssigkeit vom Sdp. 50–60°C (Bad)/0.001 Torr an; $n_D^{20} = 1.5042$.

IR (Film): C=N 1602; 3-CH-Wagging- und N–O-Region 841, 792, 828, 875, 855 cm⁻¹. — NMR: Abb. 2 und Tab. 1.

C₈H₁₁NO (137.2) Ber. C 70.04 H 8.08 N 10.21 Gef. C 69.76 H 8.23 N 10.24

3-exo-Cyan-bicyclo[2.2.1]heptan-2-exo-ol (35): 410 mg (3.0 mmol) **34** wurden in 5 ml Triäthylamin 12 h rückflußgekocht. Nach Abdampfen der Base destillierte man bei 90 bis 110°C (Bad)/0.001 Torr 380 mg (93%) **35** als farblose, sich zu Kristallen von Schmp. 35 bis 38°C verfestigende Flüssigkeit.

IR (Film): OH (assoz., breit) 3405, C≡N 2230, OH Deformation 1086 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): OH s τ 6.15, 2-H d (breit, größerer Ast unter OH-Signal) 6.04 und 3-H q 7.25 mit $J_{2,3} = 6.7$ und $J_{3,4} = 1.5$ Hz, 1-H s (breit) 7.42, 4-H s (breit) 7.68, 3 CH₂ m 7.84–9.14.

C₈H₁₁NO (137.2) Ber. C 70.04 H 8.08 N 10.21 Gef. C 69.99 H 8.49 N 10.11

3a,4,7,7a-Tetrahydro-4,7-methano-1,2-benzisoxazol (36): 14.0 g (82 mmol) **15** wurden mit 30 ml *Norbornadien* gemischt, wobei sich nur ein Teil löste. Unter Rühren und Eiskühlung tropfte man in 3 h 8.25 g (81.7 mmol) Triäthylamin in 20 ml *Norbornadien* zu. Aufgrund von etwas Feuchtigkeit setzte sich das Triäthylammoniumjodid als zäher Brei ab. Man dekantierte die klare Lösung, engte ein und destillierte bei 60–80°C (Bad)/0.001 Torr 4.55 g (41%) **36** als farblose Flüssigkeit; $n_D^{20} = 1.5147$.

IR (Film): C=N 1592; 3-CH-Wagging-, N–O-Region 831, 846, 793, 860, 900; *cis*-olefin. CH-Wagging 699 cm⁻¹. — NMR: Tab. 1; CH₂ s 8.40, 4-H und 7-H s (breit) 7.01 bzw. 6.81; 5- und 6-H als AB-Teil eines ABXY-Spektrums bei 3.74 und 3.94 mit $J_{5,6} = 5.7$ Hz und $J_{4,5} = J_{1,6} = 2.8$ Hz.

C₈H₉NO (135.2) Ber. C 71.09 H 6.71 N 10.36 Gef. C 70.50 H 6.67 N 10.85

Thermolyse von 36: 1.10 g (8.1 mmol) wurden im Mikrokolben mit aufgesetzter Brücke auf 140–160°C erhitzt. Dabei gingen langsam 0.9 g farblose Flüssigkeit über, die nach dem Gaschromatogramm (Siliconöl XE–60 auf Kieselgur, 6 m, 70°C, 2.5 at H₂) etwa zur Hälfte aus **3** (Retentionszeit 3.2 min) bestand; Ausb. ca. 90%. Mittels präparativer Gaschromatographie gewann man reines Isoxazol (**3**). IR-Vergleich mit Lit.-Spektrum³⁸⁾; NMR: Tab. 2.

3a,3b,7a,7b-Tetrahydrobenzo[3,4]cyclobut[1,2-d]isoxazol (37): In die eisgekühlte Lösung von 5.14 g (30.0 mmol) **15** in 30 ml *Cyclooctatetraen* rührte man in 3 h 3.03 g (30.0 mmol) Triäthylamin ein. Nach weiteren 30 min Rühren schüttelte man unter Verdünnen mit Äther 3mal mit Wasser aus, zog den Äther und überschüss. *Cyclooctatetraen* i. Vak. ab und erhielt bei 90–100°C (Bad)/0.001 Torr 340 mg (8%) **37** als gelbe Flüssigkeit; nach wiederholter Destillation farblos.

IR (Film): C=N 1587; 3-CH-Wagging- und N–O-Region 813, 767, 860; *cis*-olefin. CH-Wagging 707 cm⁻¹. — NMR: Tab. 1 und S. 3300.

C₉H₉NO (147.2) Ber. C 73.45 H 6.16 N 9.52 Gef. C 73.10 H 6.13 N 9.55

Alkine

5-Phenylisoxazol (4): Der Lösung von 4.20 g (24.6 mmol) **15** in 50 ml *Phenylacetylen* tropfte man in 2 h unter Rühren und Eiskühlung 4.0 ml (29 mmol) Triäthylamin in 20 ml

³⁸⁾ S. Califano, F. Piacenti und G. Speroni, *Spectrochim. Acta* **15**, 86 (1959).

Phenylacetylen zu. Nach üblicher Aufarbeitung gingen bei 50–60°C (Bad)/0.001 Torr (Lit.³⁹) Sdp. 128°C/15 Torr) 1.85 g (52%) **4** als gelbe Flüssigkeit über, die nach erneuter Destillation farblos war.

IR (Film): Ringschwingungen 1455, 1567, 1587, 1608; arom. CH-Wagging 765, 691, 679 cm⁻¹. — NMR: Tab. 2.

C₉H₇NO (145.2) Ber. C 74.47 H 4.86 N 9.65 Gef. C 74.41 H 5.03 N 9.08

5- und 4-Isoxazolcarbonsäure-methylester (38 und 39): 6.55 g (38.3 mmol) **15** und 8.4 g (100 mmol) *Propiolsäure-methylester* wurden mit 100 ml absol. Äther zur klaren Lösung gemischt. Unter Eiskühlung wurden in 2 h 3.80 g (37.6 mmol) Triäthylamin in 20 ml Äther eingetragen. Nach üblicher Aufarbeitung destillierten bei 40–60°C (Bad)/0.001 Torr 2.47 g (52%) **38** und **39** als farblose, teilweise kristallisierende Flüssigkeit. NMR-Spektren in Tab. 2; die Flächen der OCF₃-Singulets von **38** und **39** standen im 84 : 16-Verhältnis. Mehrmaliges Umlösen aus Methanol erbrachte reines **38** in Prismen von Schmp. 47–50°C (Lit.^{19b}) 49–50°C).

IR (KBr): C=O 1722, Isoxazol-Schwingung 1578; C–O 1285, 1210, 1140; arom. CH-Wagging 776, 810 cm⁻¹.

C₅H₅NO₃ (127.1) Ber. C 47.25 H 3.97 N 11.02 Gef. C 47.54 H 4.10 N 10.97

4,5-Isoxazolidicarbonsäure-dimethylester (40)

a) In die eisgekühlte Lösung von 6.45 g (37.7 mmol) **15** in 30 ml absol. Äther rührte man in 10 min 3.78 g (37.6 mmol) Triäthylamin und 5.34 g (37.6 mmol) *Acetylendicarbonsäure-dimethylester* in 30 ml Äther ein. Nach 30 min arbeitete man wie üblich auf. Bei 90–100°C (Bad)/0.001 Torr destillierten 4.65 g eines blaßgelben Öls, das nach NMR-Analyse neben Dipolarophil 2.30 g (33%) **40** enthielt. Durch mehrfaches Hochvak.-Destillieren wurde der Acetylendicarbonester abgetrennt. Mittels Dickschichtchromatographie (2 mm Kieselgel, Entwickeln mit Benzol, Eluieren mit Methylchlorid) erhielt man **40** als farblose Flüssigkeit; $n_D^{20} = 1.4745$.

IR (Film): C=O 1747; Ringschwingung 1605, C–O (breit) 1266; arom. CH-Wagging 759, 795 cm⁻¹. — NMR: Tab. 2.

C₇H₇NO₅ (185.1) Ber. C 45.41 H 3.81 N 7.57

Gef. C 45.60 H 4.075 N 7.74 Mol.-Masse 184 (osmometr. in Benzol)

b) Legte man nach der üblichen Methode 3.42 g (20.0 mmol) **15** und 28.4 g (200 mmol) *Acetylendicarbonsäure-dimethylester* in 20 ml Äther vor und tropfte in 2 h 4.0 ml (29 mmol) Triäthylamin in 20 ml Äther ein, so erhielt man nach üblicher Aufarbeitung des schwarzen Reaktionsgemisches durch Destillation bei 90–100°C (Bad)/0.001 Torr 2.27 g (42%) *Jod-fumarsäure-dimethylester* in gelben Kristallen, die nach Umlösen aus Methanol bei 48–50°C (Lit.⁴⁰) 52–52.5°C) schmolzen.

NMR (CDCl₃): Vinyl-H s τ 2.38, 2 OCH₃ s 6.07 und 6.12.

C₆H₇JO₄ (270.0) Ber. C 26.68 H 2.62 Gef. C 27.33 H 2.79

5-Phenyl-4-isoxazolcarbonsäure-äthylester (41): 5.62 g (32.9 mmol) **15** wurden in 50 ml *Phenylpropiolsäure-äthylester* in 1 h unter Rühren und Eiskühlung mit 3.50 g (34.6 mmol) Triäthylamin in 10 ml Äther versetzt. Nach normaler Aufarbeitung destillierte bei 100 bis 130°C (Bad)/0.001 Torr eine gelbe Flüssigkeit, die aus **41**, etwas Phenylpropiolester und kleinen Mengen weiterer Komponenten bestand. Durch Dickschichtchromatographie unter

³⁹) K. v. Auwers und B. Ottens, Ber. Deut. Chem. Ges. **58**, 2072 (1925).

⁴⁰) J. Thiele und W. Peter, Liebigs Ann. Chem. **369**, 119 (1909).

den üblichen Bedingungen gelangte man zu 120 mg (1.7%) reinem **41** (größter R_F -Wert) als farblose Flüssigkeit und weiteren 130 mg mit **41** als Hauptbestandteil. Eines der Nebenprodukte ist vielleicht das Orientierungsisomere.

IR (Film): C=O 1724; Ringschwingungen 1592, 1618, 1575; C₆H₅-Wagging 692, 763 cm⁻¹. NMR: Tab. 2.

C₁₂H₁₁NO₃ (217.2) Ber. C 66.35 H 5.10 N 6.45 Gef. C 66.39 H 5.33 N 7.01

Reaktionen mit Nitromethan und Phenylisocyanat

3-(Phenylcarbamoyl)-2-isoxazolin-5-carbonsäure-methylester (45): In 2.03 g (33.3 mmol) Nitromethan, 30 ml *Acrylsäure-methylester* und 7 Tropfen Triäthylamin rührte man bei 50°C in 2 h 6.54 g (55.0 mmol) Phenylisocyanat ein. Vom Diphenylharnstoff (3.75 g, 96%) saugte man ab; das überschüss. Dipolarophil wurde i. Vak. abdestilliert. Aus dem Rückstand isolierte man 2.60 g (57%, auf 3 Äquiv. Phenylisocyanat bezogen) **45**, dessen farblose Blättchen nach Umlösen aus Methanol bei 95–96°C schmolzen.

IR (KBr): NH 3360; Ester-C=O 1750; Amid-I 1670; Amid-II 1550; C=N und C₆H₅ 1600, 1491; C₆H₅-Wagging 761, 696 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): NH s (breit) τ 1.45, C₆H₅ m 2.22–3.06, 5-H t 4.76 und 4-H d 6.44 mit $J_{cis} + J_{trans} = 18.8$ Hz, OCH₃ s 6.20. In DMSO als Lösungsmittel ist das NH-Signal ein scharfes Singulett bei $\tau = -0.65$. Auf Zusatz eines Tropfens D₂O hin verschwand diese Bande.

C₁₂H₁₂N₂O₄ (248.2) Ber. C 58.06 H 4.87 N 11.29 Gef. C 57.80 H 4.84 N 11.30

3-(Phenylcarbamoyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-4,7-methano-1,2-benzisoxazol (46): In 50 ml absol. Benzol löste man 6.40 g (53.8 mmol) Phenylisocyanat, 8.60 g (141.0 mmol) Nitromethan und 6.00 g (63.8 mmol) *Norbornen*. Man setzte 0.5 ml Triäthylamin zu, saugte nach 1 Tag bei Raumtemp. 3.70 g (97%) Diphenylharnstoff ab und engte im Rotationsverdampfer ein. Den kristallinen Rückstand von **46** erhitze man bei 0.001 Torr auf 100°C, wobei wenig Flüssigkeit übergang, in der laut Gaschromatogramm **34** nicht vorhanden war.

Im Parallelversuch wurden zu Beginn 200 mg **34** zugesetzt. Diese fand man nach gleicher Versuchsführung wie oben im Gaschromatogramm wieder; **34** ließ sich auch anhand des IR-Spektrums identifizieren.

46 wurde aus Methanol zu 2.65 g (58%) farblosen Nadelchen vom Schmp. 162–163°C umkristallisiert.

IR (KBr): NH 3250; Amid-I 1660; Amid-II 1530; C=N und Ringschwingung 1600, 1585, 1490; C₆H₅-Wagging 760, 695 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): NH s (breit) τ 1.59; C₆H₅ m 2.25–3.10; 7a-H d 5.32 und 3a-H d 6.58 mit $J_{3a,7a} = 8.3$ Hz; 4-H und 7-H s (breit) 7.34; 3 CH₂ m 7.94–9.23.

C₁₅H₁₆N₂O₂ (256.3) Ber. C 70.29 H 6.29 N 10.93

Gef. C 70.32 H 6.27 N 11.19 Mol.-Masse 254 (osmometr. in Benzol)

Konkurrenz von Acrylsäure-methylester und Phenylisocyanat um Knallsäure: Man löste 4.06 g (23.6 mmol) **15** und 2.82 g (23.6 mmol) Phenylisocyanat in 30 ml *Acrylsäure-methylester*. Unter Rühren und Eiskühlung setzte man 2.38 g (23.6 mmol) Triäthylamin in 20 ml Äther in 45 min zu. Man schüttelte mit Wasser aus, wobei überschüss. Phenylisocyanat zum Teil in Diphenylharnstoff übergang, von dem etwa 1 g anfiel. Nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile gingen bei 70–100°C (Bad)/0.001 Torr 0.40 g (13%) des Addukts **16** über (IR- und NMR-Vergleich). Die zurückbleibenden Kristalle ergaben beim Umlösen aus Methanol in der ersten Fraktion 0.40 g (7%) **45** vom Schmp. 94–95°C (Misch-Schmp.,

IR-Vergleich) und in der zweiten Fraktion 0.20 g (6%) (*5-Methoxycarbonyl-2-isoxazolin-3-yl*)-glyoxylsäure-anilid-oxim (**48**) in farblosen Nadeln vom Schmp. 117--120°C, rein 132–135°C (Methanol).

IR (KBr): OH, NH 3345, 3375, 3430; Ester-C=O 1735; Amid-I 1678; Amid-II 1538; C–N und Ringschwingung 1603, 1500; C–O 1222, 1095, 1182; C₆H₅-Wagging 753, 689 cm⁻¹. – NMR (Dimethylsulfoxid-D₆): NH s (breit) τ –1.07, C₆H₅ m 2.0–3.0, 5-H m τ 5.41 und 4-H₂ m 6.60 mit $J_{cis} + J_{trans} = 13.5$ Hz, OH s (breit) 5.95, OCH₃ s 6.33. Auf Zusatz eines Tropfens D₂O verschwinden die Absorptionen von OH und NH; bei τ 5.78 tritt die neue scharfe Bande des Wassers auf.

C₁₃H₁₃N₃O₅ (291.3) Ber. C 53.61 H 4.50 N 14.43

Gef. C 53.64 H 4.49 N 13.96 Mol.-Masse 302 (osmometr. in Benzol)

[185/73]