

1,3-Dipolare Cycloadditionen, 70<sup>1)</sup>

## Additionen des Benzonitriloxids an olefinische und acetylenische Dipolarophile

Klaus Bast<sup>2)</sup>, Manfred Christl<sup>3)</sup>, Rolf Huisgen\*, Wilhelm Mack<sup>4)</sup> und Reiner Sustmann<sup>5)</sup>

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

Eingegangen am 9. Mai 1973

Benzonitriloxid (2) bildet mit monosubstituierten Äthylenen und Acetylenen 2-Isoxazoline (3–10) und Isoxazole (29, 42), bei denen der Rest in der 5-Position erscheint. Ein Gemisch der beiden möglichen Orientierungsisomeren (17/18, 19/20) geht aus den Additionen an  $\beta$ -substituierte Styrole hervor. Abweichend verhielt sich  $\beta$ -Pyrrolidinostyrol, aus dem mit Benzonitriloxid nur 3,4-Diphenyl-5-pyrrolidino-2-isoxazolin (22) entsteht. Auch bei anderen Enaminen diktiert die Aminfunktion ungeachtet sterischer Effekte diese Additionsrichtung. Die Stereospezifität der Cycloaddition wurde an den *cis-trans*-isomeren 2-Butenen und Stilbenen dargestellt (13–16). Neben Cyclopenten wurde auch das reaktionsträgere Cyclohexen zur Reaktion gebracht (36, 37). Das labile bicyclische Primäraddukt des Cyclooctatetraens (38) erleidet einen elektrocyclischen Ringschluß zum tricyclischen Produkt 39.

1,3-Dipolar Cycloadditions, 70<sup>1)</sup>

### Additions of Benzonitrile Oxide to Olefinic and Acetylenic Dipolarophiles

Benzonitrile oxide (2) forms with monosubstituted ethylenes and acetylenes 2-isoxazolines (3–10) and isoxazoles (29, 42) substituted in the 5-position.  $\beta$ -Substituted styrenes yield a mixture of two possible orientation isomers (17/18, 19/20), except  $\beta$ -pyrrolidinostyrene, which produces only 3,4-diphenyl-5-pyrrolidino-2-isoxazoline (22). In other enamines, too, the amino function dictates this direction of addition notwithstanding steric effects. The stereospecificity of the cycloaddition has been shown by the reactions of the *cis-trans*-isomeric 2-butenes and stilbenes (13–16). Besides cyclopentene the less reactive cyclohexene could be combined with benzonitrile oxide (36, 37). The labile bicyclic primary adduct of cyclooctatetraene (38) undergoes electrocyclic ring closure to form the tricyclic product 39.

Weygand und Bauer<sup>6)</sup> erhielten 1927 bei der Umsetzung von Benzohydroximoylchlorid (1) mit Natrium-arylacetylenen 5-Aryl-3-phenylisoxazole. 1937 gelangten Quilico und Fusco<sup>7)</sup> zu Isoxazolen, als sie 1 mit Natriumsalzen von  $\beta$ -Dicarbonyl-Verbindungen und anderen CH-aciden Verbindungen zur Reaktion brachten. Daß bei dieser Isoxazol-Synthese Benzonitriloxid (2) als Zwischenstufe auftritt, wurde 1946 von der italienischen Schule<sup>8,9)</sup> erkannt. Über die zahlreichen und bedeutsamen Publikationen zur Anlagerung der Nitriloxide an CC-

<sup>1)</sup> 69. Mitteil.: H. Blaschke, E. Brunn, R. Huisgen und W. Mack, Chem. Ber. 105, 2841 (1972).

<sup>2)</sup> Versuche K. Bast, Univ. München 1963.

<sup>3)</sup> Aus der Dissertation M. Christl, Univ. München 1969.

<sup>4)</sup> Versuche W. Mack, Univ. München 1961.

<sup>5)</sup> Aus der Dissertation R. Sustmann, Univ. München 1965.

<sup>6)</sup> C. Weygand und E. Bauer, Liebigs Ann. Chem. 459, 123 (1927).

<sup>7)</sup> A. Quilico und R. Fusco, Gazz. Chim. Ital. 67, 589 (1937).

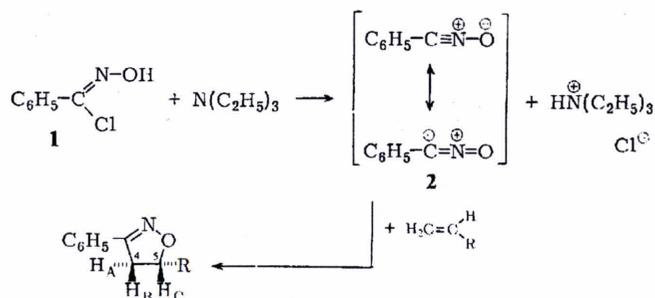
Doppel- und Dreifachbindungen, die eine variationsfähige Synthese von 2-Isoxazolinen und Isoxazolen beinhaltet, informiert eine jüngst erschienene Monographie<sup>10)</sup>. Diese Additionen der Nitriloxide wurden 1960 in das allgemeine mechanistische Konzept der 1,3-Dipolaren Cycloaddition eingeordnet<sup>11, 12)</sup>.

Bevor die Ermittlung der für jeden 1,3-Dipol, hier das Benzonitriloxid, charakteristischen Skala der Dipolarophilen-Aktivitäten<sup>13)</sup> in Angriff genommen wurde, bedurfte es der Sicherung des eindeutigen Ablaufs. Die langsame Freisetzung des Benzonitriloxids (2) aus Benzohydroximoylchlorid (1) durch Einrühren von Triäthylamin in Gegenwart überschüssigen Dipolarophils<sup>14)</sup> bot optimale Bedingungen. Die bei der früheren Arbeitsweise, die sich des isolierten oder zuvor freigesetzten 2 bediente, störende Dimerisation von 2 zu Diphenylfuroxan wurde weitgehend unterdrückt.

Darüber hinaus galt es, die Isomerenverhältnisse bei der Cycloaddition an bindungsunsymmetrische Dipolarophile zu bestimmen. Da im ersten Nachkriegsjahrzehnt keine genügend leistungsfähigen analytischen Methoden zur Verfügung standen, wurden auch zahlreiche von der *Quilicoschen* Schule studierten Cycloadditionen erneut untersucht. Die Stereospezifität der Cycloadditionen von 2 an *cis-trans*-isomere ungesättigte Verbindungen bot ein weiteres Untersuchungsobjekt.

#### A. Äthylen und monosubstituierte Derivate

Versetzte man die Lösung von 1 in eiskaltem Äther unter Durchleiten von Äthylen bzw. Propylen langsam mit Triäthylamin, so waren 81 bzw. 97% der kristallinen 2-Isoxazoline 3 und 4 isolierbar. Das NMR-Spektrum des 3-Phenyl-2-isoxazolins (3)



	R		R
3	H	7	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub> -4
4	ClI <sub>3</sub>	8	CN
5	nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	9	O-COCH <sub>3</sub>
6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	10	O-nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>

<sup>8)</sup> A. Quilico und G. Speroni, Gazz. Chim. Ital. **76**, 148 (1946).

<sup>9)</sup> Siehe auch G. F. Bettinetti und C. Fraschini, Gazz. Chim. Ital. **100**, 403 (1970).

<sup>10)</sup> C. Grundmann und P. Grünanger, The Nitrile Oxides, S. 86–119, Springer-Verlag, Berlin 1971.

<sup>11)</sup> R. Huisgen, Theoretische Chemie und Organische Synthese, Festschrift zur Zehnjahresfeier des Fonds der Chemischen Industrie (Herausgeber: Verband der Chem. Industrie e. V.), S. 73, Düsseldorf 1960.

<sup>12)</sup> R. Huisgen, Angew. Chem. **75**, 604, 612 (1963); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **2**, 565, 573 (1963).

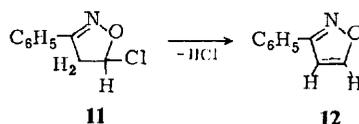
<sup>13)</sup> K. Bast, M. Christl, R. Huisgen und W. Mack, Chem. Ber. **106**, 3312 (1973).

<sup>14)</sup> R. Huisgen und W. Mack, Tetrahedron Lett. **1961**, 583; Chem. Ber. **105**, 2805 (1972).

zeigte das erwartete AA'BB'-System der Ringprotonen<sup>15)</sup> und diente als Prototyp für die Ermittlung von Substituenteneffekten. Die dabei zutage tretenden Regelmäßigkeiten<sup>15)</sup> ermöglichen eine einfache und sichere Strukturbestimmung bei 2-Isloxazolin (und 2-Pyrazolin<sup>15)</sup>). So ergab sich etwa die 5-Stellung der Methylgruppe im Propylen-Addukt **4** aus  $\tau = 5.16$  für das tert. 5-H; wegen seiner Nachbarschaft zum Ringsauerstoff absorbiert es bei tieferem Feld als die 4-Methylenprotonen ( $H_A$   $\tau$  7.12,  $H_B$  6.62). Die gaschromatographische und NMR-Analyse des Mutterlaugenanteils von **4** brachte keinen Hinweis auf die strukturiomere 4-Methyl-Verbindung. *Stagno d'Alcontres*<sup>16)</sup> erhielt aus isoliertem **2** 42% **3** bzw. 48% **4** und bewies die Strukturen beider Addukte durch Vergleich mit Produkten unabhängiger Synthesen<sup>17)</sup>.

Bei der *in situ*-Reaktion von **2** mit 1-Hexen gelangten wir zu 93% des schon von *Bianchi* und *Grünanger*<sup>18)</sup> erhaltenen Addukts **5**, dessen NMR-Spektrum<sup>15)</sup> die strukturelle Beziehung zu **4** nahelegt. Das schon mehrfach beschriebene<sup>10)</sup> und in der Orientierung gesicherte<sup>19)</sup> Styrol-Addukt **6** fiel bei unserer Arbeitsweise in 95proz. Ausbeute an. Auch hier ließ der NMR-Vergleich von Roh- und Reinprodukt kein Orientierungsisomeres erkennen. 4-Nitrostyrol verunigte sich mit **2** zu 55% an reinem **7**.

Das ebenfalls schon beschriebene<sup>20)</sup> Acrylnitril-Addukt **8** isolierten wir in 92proz. Ausbeute; das 5-Acetoxy-3-phenyl-2-isoxazolin (**9**)<sup>20)</sup> gewannen wir aus **2** und Vinylacetat zu 93%. Analog dem Äthylvinyläther<sup>21)</sup> lieferte Butylvinyläther mit **2** 93% des flüssigen Addukts **10**. Im NMR-Spektrum ( $CDCl_3$ ) fand man das von zwei Sauerstoffatomen flankierte 5-H bei  $\tau$  4.46; das ABX-Spektrum der Ringprotonen wurde mit Hilfe der Teilspektrenanalyse<sup>22)</sup> geklärt.



Während Verbindungen des Typs **10** erst bei Säurebehandlung in das aromatische 3-Phenylisoxazol übergingen, gelangte man bei der Reaktion des Vinylchlorids mit **1** und Triäthylamin in eiskaltem Äther zu 90% **12**, identisch mit dem 2-Addukt des Acetylens. Obwohl die *in situ*-Eliminierung von HCl keinen Rückschluß auf die Orientierung bei der Cycloaddition erlaubt, vermuten wir **11** als Vorstufe.

Die ausschließliche Bildung von 5-substituierten Isloxazolinen aus Benzonnitriloxid und monosubstituierten Äthylenen fand sich bislang nur bei Acrylsäure-methylester durchbrochen; hier wurden 4% des 4-Carbonesters neben 96% des 5-Carbonesters nachgewiesen und isoliert<sup>23)</sup>. Da elektronen-anziehende und elektronen-liefernde Substituenten gleichermaßen in der 5-Position des 3-Phenyl-2-isoxazolins erscheinen, lag es nahe, einen sterischen Effekt für diese Orientierung bei der Cycloaddition verant-

<sup>15)</sup> R. Sustmann, R. Huisgen und H. Huber, Chem. Ber. **100**, 1802 (1967).

<sup>16)</sup> G. Stagno d'Alcontres, Gazz. Chim. Ital. **82**, 627 (1952).

<sup>17)</sup> K. v. Auwers und H. Müller, J. Prakt. Chem. [2] **137**, 102 (1933).

<sup>18)</sup> G. Bianchi und P. Grünanger, Tetrahedron **21**, 817 (1965).

<sup>19)</sup> G. Stagno d'Alcontres und P. Grünanger, Gazz. Chim. Ital. **80**, 831 (1950).

<sup>20)</sup> G. Stagno d'Alcontres und P. Grünanger, Gazz. Chim. Ital. **80**, 741 (1950).

<sup>21)</sup> R. Paul und S. Tchelitcheff, Bull. Soc. Chim. France **1962**, 2215.

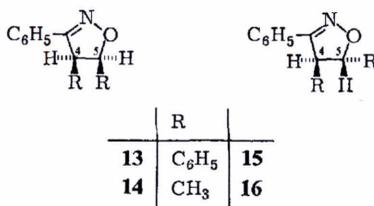
<sup>22)</sup> R. A. Hoffmann, S. Forsén und B. Gestblom, Analysis of NMR Spectra, in NMR, Grundlagen und Fortschritte (Herausgeber P. Diehl, E. Fluck und R. Kosfeld), Bd. 5, S. 65, Springer-Verlag, Berlin 1971.

<sup>23)</sup> Vorläufige Mitteil.: M. Christl und R. Huisgen, Tetrahedron Lett. **1968**, 5209.

wortlich zu machen. Dies überzeugt nicht länger angesichts des Befundes, daß auch die Knallsäure, als Formonitroxid der Grundkörper der Reihe, mit Styrol oder Acrylsäureester ausschließlich die Isoxazolin-5-Abkömmlinge ergibt<sup>24)</sup>. Diese Orientierung scheint somit der elektronischen Wechselwirkung von 1,3-Dipol und Dipolarophil eigen zu sein.

### B. *cis-trans*-Isomere Olefine

*cis*- und *trans*-Stilben wurden schon von der italienischen Schule mit **2** umgesetzt<sup>25,19)</sup>. Unsere Arbeitsweise ergab 66% **13** bzw. 75% **15**. Die größere Kopplungskonstante  $J_{4,5} = 9.7$  Hz in **13**, verglichen mit  $J_{4,5} = 5.6$  Hz in **15**, spricht für die Erhaltung der Konfiguration des Dipolarophils bei der Cycloaddition. Die NMR-Signale der Phenylprotonen erlauben es, in künstlichen Gemischen 3% der *trans*-Verbindung **15** neben dem reinen *cis*-Isomeren **13** zu erkennen. Im NMR-Spektrum des Rohprodukts aus *cis*-Stilben und **1** + Triäthylamin trat dieses Signal nicht auf, was > 97% Stereospezifität bedeutet.



*Stagno d'Alcontres*<sup>16)</sup> ließ **2** mit *trans*-2-Buten reagieren und gelangte zu einem öligen Addukt, das ohne Strukturbeweis als Gemisch von **14** und **16** angesprochen wurde. Mit **2**, das man in der ätherischen Lösung von *cis*-2-Buten *in situ* freisetzt, erhielten wir 48% **14** und analog aus *trans*-2-Buten 36% **16**. Wieder gründet sich die Konfigurations-Zuordnung der *cis-trans*-isomeren kristallinen 2-Isoxazoline auf die  $J_{4,5}$ -Werte, die 8.0 Hz für **14** und 5.0 Hz für **16** betragen. Eine wechselseitige Verunreinigung von **14** und **16** war NMR-spektroskopisch nicht nachweisbar. Die Addukt-Ausbeuten sind wegen der geringen dipolarophilen Aktivität der 2-Butene niedriger als sonst üblich; 3,4-Diphenylfuroxan, das Dimere von **2**, fiel in größerer Menge an.

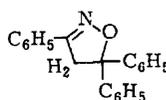
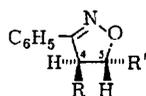
### C. Substituierte Styrole und Enamine

*Anethol* soll nach *Stagno d'Alcontres*<sup>26)</sup> nicht mit **2** reagieren. Unter unseren Bedingungen gelangte man zu 53% eines Cycloaddukt-Gemischs, das laut NMR-Analyse die 2-Isoxazoline **17** und **18** im 78:22-Verhältnis enthielt; die bevorzugte Orientierung ist also die bei Styrol selbst befolgte. Das Ringprotonen-Dublett bei  $\tau$  4.82 muß dem 5-H von **17**, dasjenige bei 5.75 dem 4-H von **18** zugeordnet werden; der Einfluß des Ringsauerstoffs erfordert diese Zuweisung.

<sup>24)</sup> Vorläuf. Mitteil.: R. Huisgen und M. Christl, *Angew. Chem.* **79**, 471 (1967); *Angew. Chem.*, Int. Ed. Engl. **6**, 456 (1967).

<sup>25)</sup> P. Grünanger, C. Gandini und A. Quilico, *Rend. ist. lombardo sci. Pt., I., Classe sci. mat. e nat.* **93 A**, 467 (1959).

<sup>26)</sup> G. *Stagno d'Alcontres*, *Gazz. Chim. Ital.* **82**, 823 (1952).



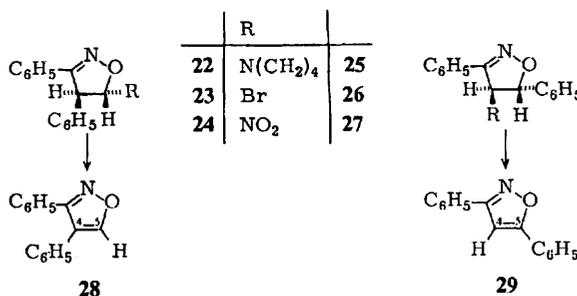
21

	R	R'
17	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> -4
18	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> -4	CH <sub>3</sub>
19	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
20	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

Im *trans*- $\beta$ -Isopropylstyrol erscheinen die orientierenden Einflüsse gut ausgeglichen. Zu 90% erhielten wir ein kristallines Gemisch von 2-Addukten; das NMR-Spektrum wies auf 19 und 20 im 51:49-Gemisch. Das 4-H des Cycloaddukts 19 tritt als Dublett, das 5-H wegen ähnlicher Kopplungskonstanten mit 4-H und dem tert. Isopropyl-H als Triplet in Erscheinung. Das Addukt mit dem Triplet bei tieferem Feld (Nähe des Sauerstoffs) muß somit 19 sein. Diese Zuordnung findet eine Stütze im Vergleich mit  $\tau$ -Werten des 4-H und 5-H, die mit Hilfe der früher ermittelten Substituenten-Parameter<sup>15)</sup> berechnet wurden. Dabei wird der Einfluß des Isopropyls dem des Methyls gleichgesetzt.

	$\tau$ Gefunden		$\tau$ Berechnet	
	4-H	5-H	4-H	5-H
19	d 5.55	t 5.69	5.86	5.33
20	t 6.39	d 4.48	6.37	4.82

Die Cycloaddition von 2 an 1,1-Diphenyläthylen ist in der Richtung eindeutig im Sinne der Bildung von 21, wie schon Grünanger<sup>27)</sup> nachwies. Unter unseren Bedingungen isolierte man 86% 21.



*trans*- $\beta$ -Pyrrolidinostyrol nahm 2 auf unter Bildung von 69% des einheitlichen kristallinen Isoxazolins 22 und von 12% 28. Kuehne, Weaver und Franz<sup>28)</sup> zeigten bereits, daß 2 mit Enaminen stets 5-amino-substituierte Isoxazoline liefert. Der orientierende Einfluß des Pyrrolidino-Restes übertrifft den des Phenyls im vorliegenden Fall

<sup>27)</sup> P. Grünanger, Gazz. Chim. Ital. 84, 359 (1954).

<sup>28)</sup> M. E. Kuehne, S. J. Weaver und P. Franz, J. Org. Chem. 29, 1582 (1964).

bei weitem. Das NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) von **22** weist Dubletts für 4-H und 5-H bei  $\tau$  5.54 und 4.59 auf;  $J_{4,5} = 2.7$  Hz spricht für *trans*-Beziehung. Die NMR-Analyse des Rohprodukts bot keinen Hinweis für das Auftreten des Stellungsisomeren **25**. Salzsäure löste eine Pyrrolidin-Eliminierung aus **22** aus, die zu 90% 3,4-Diphenylisoxazol (**28**) führte, was die ursprüngliche Richtung der Cycloaddition beweist.

Aus der Reaktion von **2** mit  $\beta$ -Bromstyrol gingen bei Aufarbeitung durch Hochvak.-Destillation unmittelbar die isomeren Diphenylisoxazole zu 85% hervor. Das 5-H von **28** bei  $\tau$  1.50 und das 4-H von **29** bei  $\tau$  3.16 ermöglichten die Bestimmung des 25:75-Verhältnisses. Etwa im gleichen Verhältnis dürften die um HBr reicheren Verbindungen **23** und **26** im Primäraddukt auftreten. Aus isoliertem **2** und  $\beta$ -Bromstyrol erhielten Grünanger und Stagno d'Alcontres<sup>19)</sup> 27% **26**, das mit Base in **29** überging.

Auch *trans*- $\beta$ -Nitrostyrol wurde schon von Grünanger<sup>27)</sup> mit **2** umgesetzt zu 60% **27**, das thermisch salpetrige Säure verlor und **29** bildete. Bei der Reaktion von **1** mit 0.9 Äquiv. Triäthylamin in Gegenwart von 2 Äquiv.  $\beta$ -Nitrostyrol in Äther gelangten wir zu 75% eines 33:67-Gemischs der 2-Isoxazoline **24** und **27**, wie die NMR-Analyse des Rohaddukts mit zugewogenem Standard lehrte. Die *trans*-ständigen Isoxazolin-Ringprotonen bilden in **24** ein AX-, in **27** ein AB-Spektrum; außerdem gab sich die Nachbarschaft zur Nitrogruppe in einer Linienverbreiterung, verursacht durch <sup>14</sup>N-Kern-Quadrupol-Relaxation, zu erkennen. Die Strukturzuordnung wurde durch das thermische Verhalten erhärtet: **24** eliminierte bei der Hochvak.-Destillation  $\text{HNO}_2$  unter Bildung von **28**, während **27** unzersetzt überging und sich erst bei höherer Temperatur zu **29** aromatisierte.

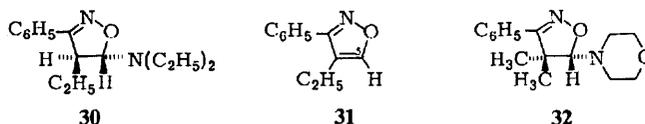
Tab. Additionen des Benzonitriloxids an Styrol und seine *trans*- $\beta$ -substituierten Derivate; in der Spalte ganz rechts das Verhältnis von 4-Aryl- zu 5-Aryl-2-pyrazolin bei der Cycloaddition des Diphenylnitrilimins<sup>29)</sup>

Dipolarophil	% Benzonitriloxid-Addukt	% -Verhältnis		Diphenylnitrilimin
		4-Aryl	5-Aryl	
Styrol	95	100	6	0:100
Anethol	53	22	18	28:72
$\beta$ -Bromstyrol	85	25	28	15:85
Zimtsäure-methylester <sup>23)</sup>	89	30	70	67:33
$\beta$ -Nitrostyrol	75	33	24	69:31
$\beta$ -Isopropylstyrol	90	51	19	49:20
$\beta$ -Pyrrolidinostyrol	78	100	22	100:0

Die tabellarische Übersicht verrät für Benzonitriloxid ähnliche Orientierungsverhältnisse, wie früher für die Cycloadditionen des Diphenylnitrilimins an Styrol und seine  $\beta$ -Abkömmlinge gefunden<sup>29)</sup>; dies unterstreicht die enge Verwandtschaft der beiden Nitrilium-Betaine. Ein kleiner, energetisch wenig bedeutsamer Unterschied besteht darin, daß Benzonitriloxid den Phenylrest von Zimtsäureester und  $\beta$ -Nitrostyrol stärker in die 5-Stellung dirigiert, während die Verhältnisse bei Diphenylnitrilimin

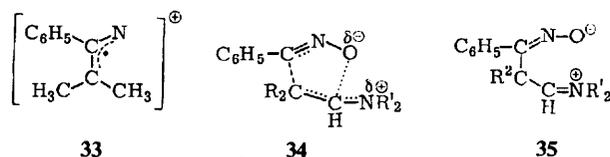
<sup>19)</sup> <sup>29a)</sup> J. S. Clovis, A. Eckell, R. Huisgen, R. Sustmann, G. Wallbillich und V. Weberndörfer, Chem. Ber. **100**, 1593 (1967). — <sup>29b)</sup> R. Huisgen, R. Sustmann und G. Wallbillich, ebenda **100**, 1786 (1967).

umgekehrt liegen. Im übrigen lassen sich die Orientierungsverhältnisse nicht einfach mit den *van der Waals*-Radien der  $\beta$ -Substituenten korrelieren. Der Raumanpruch spielt eine Rolle, wie die Sequenz  $H < CH_3 < Br < CO_2CH_3 < CH(CH_3)_2$  dartut, jedoch überlagern sich elektronische Effekte. Der Pyrrolidino-Rest entspricht in der Größe dem Isopropyl; die hohe Additionskonstante von Enaminen<sup>13)</sup> und das ausschließliche Auftreten des 5-Aminoisoxazolins **22** zeigen die elektronische Aktivierung.



Dies wird unterstrichen durch das Verhalten des *1-Diäthylamino-1-butens*, das mit **2** 65% 4-Äthyl-3-phenylisoxazol (**31**) erbrachte; die Diäthylamin-Abspaltung aus **30** fand wohl bei der Hochvak.-Destillation statt. Die chemische Verschiebung des Ringprotons ( $\tau = 1.90$ ) von **31** ist nur mit der 5-Stellung vereinbar; die Allylkoppung mit dem 4-Äthyl ( $J \approx 1$  Hz) führt zum Triplett für das 5-H.

Tri- und tetrasubstituierten Äthylenen kommt nur geringe dipolarophile Aktivität zu, was wir der ungünstigen sterischen Situation bei der konzertierten Cycloaddition zuschrieben<sup>30)</sup>. Die Umsetzung von **2** mit 2-Methyl-1-morpholino-1-propen ergab daher neben viel Diphenylfuroxan nur 17% des kristallinen Addukts **32**; das NMR-Spektrum des Rohproduktes bot keinen Hinweis auf das Orientierungsisomere. Der intensivste Peak des Massenspektrums von **32** ist  $m/e = 145$ , was einem Fragment  $C_{10}H_{11}N$  (**33**) und dem Verlust von *N*-Formylmorpholin ( $m/e = 115$ ) entspricht. Damit ist das Auftreten von Phenyl- und Methylgruppen an benachbarten Ring-C-Atomen angezeigt. Die Orientierung in **32** zeugt vom Überspielen des sterischen Effekts der *gem.*-Dimethylgruppe durch den elektronischen der Amin-Funktion.



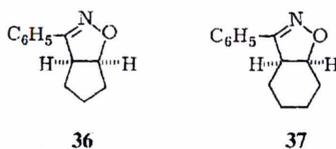
Im Übergangszustand der Mehrzentren-Cycloaddition ist die Bindungsbeziehung zwischen dem elektrophilen Nitriloxid-Kohlenstoff und dem nucleophilen Enamin- $\beta$ -Kohlenstoff offensichtlich stärker ausgeprägt als die zwischen Sauerstoff und dem Enamin- $\alpha$ -C-Atom, was zum Auftreten von Partialladungen gemäß **34** führt. Allerdings können wir gerade bei der Addition an Enamine einen Ablauf über die zwitterionische Zwischenstufe **35** nicht ausschließen.

#### D. Cycloalkene, Cyclooctatetraen

Die Überlegenheit von Cyclopenten über Cyclohexen als Dipolarophil — sie gilt für 1,3-Dipolare Cycloadditionen allgemein — trat gegenüber Benzonitriloxid auffallend in Erscheinung. Mit *Cyclopenten* erzielten wir eine quantitative Ausbeute an Addukt **36**

<sup>30)</sup> R. Huisgen, *Angew. Chem.* **75**, 742 (1963); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2**, 633 (1963).

(85%<sup>31</sup>), während Cyclohexen als inert gegenüber **2** bezeichnet wurde<sup>31</sup>). Bei langsamer Freisetzung von **2** aus **1** mit Triäthylamin in Cyclohexen als Solvens gelangten wir 1963<sup>2)</sup> zu 55% des Addukts **37**, das inzwischen auch mit unserer *in situ*-Arbeitsweise von Zinner und Günther<sup>32)</sup> zu 41% erhalten wurde.



Aus Cyclooctatetraen, das als inert gegenüber Benzotriloxyd geschildert wurde<sup>33</sup>), erhielten wir mit der *in situ*-Arbeitsweise 83% des kristallinen Cycloaddukts **39**<sup>23</sup>), dessen Struktur aus dem NMR-Spektrum (Abb.) hervorging. Neben dem Signal der vier Vinyl-H bei  $\tau$  4.20 findet man bei 4.90 und 5.72 die Doppeldoublets der tertiären 7b-H und 3a-H. Auf 3b-H und 7a-H wirkt sich die unterschiedliche Umgebung weniger stark aus; die Signale fallen – wie erwartet bei höherem Feld – zusammen. Im Gegensatz zur Kopplung zwischen 7b-H und 3a-H (8.0 Hz) sind die zwischen 3a-H und 3b-H sowie 7a-H und 7b-H klein, was einen Rückschluß auf die Stereochemie der Ringgliederung nicht erlaubt. Sowie bieten vic. Kopplungskonstanten in 4-gliedrigen Ringen keine zuverlässige Unterscheidung von *cis*- und *trans*-Beziehung<sup>34</sup>).

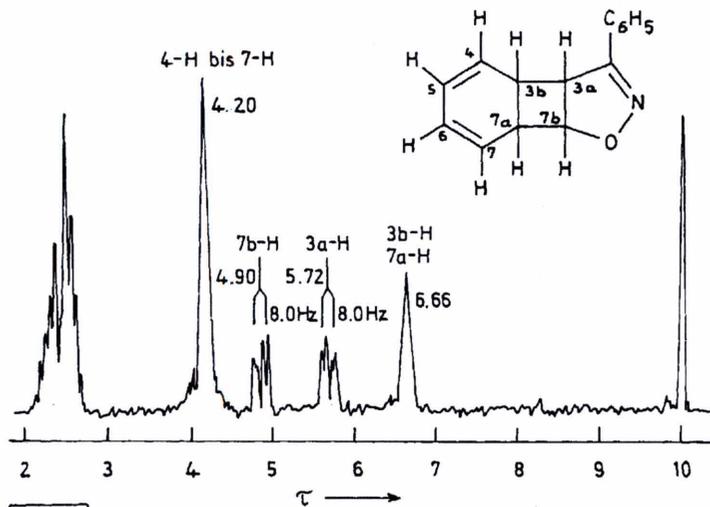
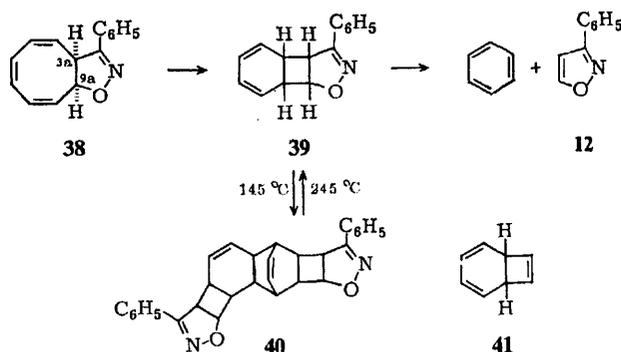


Abb. NMR-Spektrum des 3-Phenyl-3a,3b,7a,7b-tetrahydrobenzo[3,4]cyclobut[1,2-d]isoxazols (**39**) bei 60 MHz in  $\text{CDCl}_3$  mit TMS als innerem Standard

- <sup>1)</sup> N. Barbulescu und P. Grünanger, Gazz. Chim. Ital. **92**, 182 (1962).
- <sup>2)</sup> G. Zinner und H. Günther, Chem. Ber. **98**, 1353 (1965). Die Darstellung von **37** wurde erstmals erwähnt von R. Huisgen, R. Grashey und J. Sauer in The Chemistry of Alkenes (Herausgeber S. Patai), S. 824, Interscience Publ., London-New York-Sydney 1964.
- <sup>3)</sup> A. Quilico in Isoxazoles and Related Compounds, The Chemistry of Heterocyclic Compounds (Herausgeber A. Weissberger), Bd. XVII, S. 101, Interscience Publishers, New York 1962.
- <sup>4)</sup> I. Fleming und D. H. Williams, Tetrahedron **23**, 2747 (1967); R. Huisgen, L. Feiler und G. Binsch, Chem. Ber. **102**, 3460 (1969).



Das Addukt **39** wurde gleichzeitig auch von *Bianchi, Gandolfi* und *Grünanger*, die in der Verknüpfung mit dem *Diels-Alder*-Addukt aus Cyclooctatetraen und Maleinhydrid einen hübschen chemischen Strukturbeweis fanden, bearbeitet und beschrieben<sup>35</sup>). Beim Erhitzen von **39** im Hochvakuum auf 145°C konkurrierten zwei Reaktionen: Zu 70% vollzog sich die auch von den italienischen Autoren aufgefundene Thermolyse in Benzol und 3-Phenylisoxazol (**12**); die Reaktion ist als einstufige Cycloreversion orbitalsymmetrie-verboten. Eine Dimerisation von **39** bildet den zweiten, zu 29% eingeschlagenen Weg. Eine Analogie mit der 1,3-Cyclohexadien-Dimerisierung<sup>36</sup>) ist plausibel; **40** bietet eine von vier strukturellen Möglichkeiten hinsichtlich der Angliederung der Isoxazolin-Ringe. Oberhalb des Schmelzpunktes von 243°C lieferte auch **40** 59% **12** als Spaltprodukt, vermutlich nach *Retro-Diels-Alder*-Reaktion.

Die italienischen Autoren<sup>35</sup>) ließen offen, ob **39** aus Cyclooctatetraen oder Bicyclo[4,2,0]octatrien (**41**) mit **2** hervorgeht. Es sei daran erinnert, daß das Valenztautomerie-Gleichgewicht des Cyclooctatetraens, das bei 100°C in Dioxan 0.01% **41** enthält, bei Raumtemperatur gar nicht mobil ist; die Aktivierungsenthalpie beträgt 27 kcal/mol<sup>37</sup>).

Unsere Erwartung, daß **38** als Primäraddukt auftritt und eine Valenzisomerisierung zu **39** eingeht, fand Bestätigung. Das NMR-Spektrum des bei 0–5°C aufgearbeiteten rohen Cycloadduktes wies neben den Signalen von **39** noch eine kräftige Absorption bei  $\tau$  3.93 auf, die wir den Vinylprotonen von **38** zuschreiben; nach Erwärmen auf 80°C war dieses Signal verschwunden. Eine Gleichgewichtskonzentration von **38** war nicht nachweisbar. Die Valenztautomerie von 1,3,5-Cyclooctatrienen mit Bicyclo[4,2,0]octadienen ist wohlbekannt<sup>37,38</sup>) und beinhaltet die symmetrie-erlaubte disrotatorische Cyclisierung des Hexatrien-Systems. Auf die auffallende Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten des bicyclischen Tautomeren bei 7,8-Disubstitution wurde schon früher hingewiesen<sup>39</sup>).

<sup>35</sup>) *G. Bianchi, R. Gandolfi* und *P. Grünanger*, *Chim. Ind. (Milan)* **49**, 757 (1967); *Tetrahedron* **26**, 5113 (1970).

<sup>36</sup>) *K. Alder* und *G. Stein*, *Liebigs Ann. Chem.* **496**, 197 (1932).

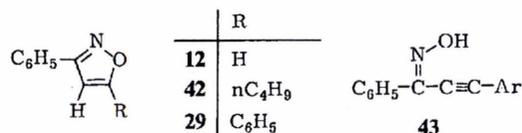
<sup>37</sup>) *R. Huisgen, F. Mietzsch, G. Boche* und *H. Seidl* in *Organic Reaction Mechanisms*, *Chem. Soc., Spec. Publ.* **19**, 3 (1965).

<sup>38</sup>) *A. C. Cope, A. C. Haven, F. L. Ramp* und *E. R. Trumbull*, *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 4867 (1952).

<sup>39</sup>) *R. Huisgen, G. Boche, A. Dahmen* und *W. Hechtl*, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 5215.

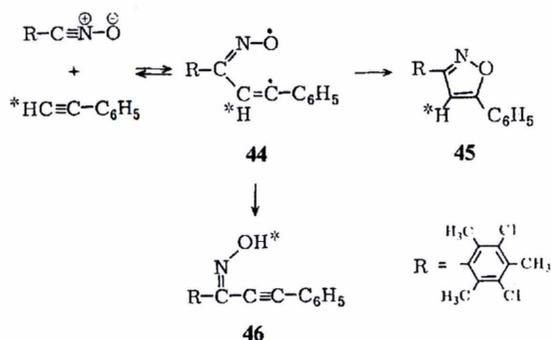
### E. Alkine

Das von *Quilico* und *Stagno d'Alcontres*<sup>40)</sup> aus Acetylen und **2** zu 64% erhaltene 3-Phenylisoxazol (**12**) fiel zu 79% an, als man **2** in ätherischer Acetylen-Lösung bei 0°C freisetzte. Das zu 98% aus *l*-Hexin und **2** isolierte **42** wurde ebenfalls schon beschrieben<sup>18)</sup>. Die 5-Stellung der Butylgruppe folgt aus dem NMR-Spektrum. Das 4-H absorbiert bei  $\tau$  3.73 und ist wegen der Allylkopplung mit der Methylengruppe in 5-Stellung zum Triplet aufgespalten (0.6 Hz).



Das schon von *Quilico* und *Speroni*<sup>9)</sup> geklärte Addukt **29** des Phenylacetylen wurde unter unseren Bedingungen zu 76% erhalten. Die Suche nach dem Orientierungs-Isomeren **28** war vergebens.

Bei der Umsetzung von **2** mit Arylacetylen wurden *Grünanger* et al.<sup>41)</sup> kürzlich auf eine interessante Nebenreaktion aufmerksam, die zu Phenyl(aryläthynyl)ketoximen (**43**) führte. Diese gehen unter Basenkatalyse<sup>41)</sup> oder beim Erwärmen<sup>42)</sup> in die 5-Aryl-3-phenylisoxazole des Typs **29** über. Die nur langsame Cyclisierung von **43** unter den Bedingungen der Umsetzung der Arylacetylene mit **2** sprach gegen **43** als Zwischenstufe der Isoxazol-Bildung. Die Cyclisierung von **43** in Tetrahydrofuran/D<sub>2</sub>O ist mit D-Einbau in die Isoxazol-4-Position verknüpft; durch Analyse des D-Gehalts stellte man fest, daß sich die Umsetzung von **2** mit Phenylacetylen unter Bildung von **29** zu 88% unter direkter Cycloaddition und zu 12% über **43**, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, vollzog<sup>43)</sup>.



*Beltrame*, *Sartirana* und *Vintani*<sup>44)</sup> untersuchten die Reaktion des 3,5-Dichlor-2,4,6-trimethylbenzonnitriloxids mit Phenylacetylen und 1-Phenyl-[2-D]acetylen; weder in der Bruttogeschwindigkeitskonstante noch im Produktverhältnis **46**:**45** = 0.15 trat ein Isotopeneffekt zutage. Dies ist ein Argument gegen einen einstufigen Mehrzentrenprozeß bei der Bildung von **46** aus Phenylacetylen und dem Nitriloxid. Die italienischen Autoren hielten es für möglich, daß **45** und **46** über das Diradikal **44**, das *Firestone*<sup>45)</sup> als Zwischenstufe der Cycloaddition postulierte, als gemeinsame Zwischenstufe entstehen.

<sup>40)</sup> *A. Quilico* und *G. Stagno d'Alcontres*, *Gazz. Chim. Ital.* **79**, 703 (1949).

<sup>41)</sup> *S. Morrocchi*, *A. Ricca*, *A. Zanarotti*, *G. Bianchi*, *R. Gandolfi* und *P. Grünanger*, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 3329.

<sup>42)</sup> *A. Battaglia* und *A. Dondoni*, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1211.

<sup>43)</sup> *S. Morrocchi*, *A. Ricca*, *A. Selva* und *A. Zanarotti*, *Rend. Accad. Naz. Lincei* **48**, 231 (1970) [*C. A.* **73**, 98158 (1970)].

<sup>44)</sup> *P. Beltrame*, *P. Sartirana* und *C. Vintani*, *J. Chem. Soc.* **B 1971**, 814.

<sup>45)</sup> *R. A. Firestone*, *J. Org. Chem.* **33**, 2285 (1968); **37**, 2181 (1972).



*5-Methyl-3-phenyl-2-isoxazolin* (4): 6.22 g (40.0 mmol) **1** wurden in 200 ml absol. Äther gelöst. Unter Eiskühlung leitete man *Propylen* ein und tropfte in 1 h 7.0 ml (50 mmol) Triäthylamin in 40 ml Äther zu. Dann ließ man die Suspension, durch die weiter Propylen perlte, noch 2 h bei Raumtemp. stehen und arbeitete wie oben auf. Bei 100–110°C (Bad)/0.001 Torr gingen 6.29 g (97%) eines kristallin erstarrenden Öls über. Aus Methanol umgelöst, schmolzen die farblosen Blättchen bei 48–50°C (Lit.<sup>17)</sup> 49–50°C). NMR<sup>15)</sup>.

*5-Butyl-3-phenyl-2-isoxazolin* (5): 3.11 g (20.0 mmol) **1** und 3.37 g (40.0 mmol) *1-Hexen* in 50 ml Äther wurden in 30 min mit 3.12 ml (23 mmol) Triäthylamin in 25 ml Äther versetzt. Nach oben beschriebener Aufarbeitung destillierten bei 125–140°C (Bad)/0.001 Torr 3.78 g (93%) eines gelben Öls, das sich nach wiederholter Destillation zu farblosen, analysenreinen Kristallen vom Schmp. 36–38.5°C (Lit.<sup>18)</sup> 41°C) verfestigte.

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO (203.3) Ber. C 76.81 H 8.43 N 6.89 Gef. C 76.84 H 8.42 N 6.61

NMR: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> m τ 2.14–2.80, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> m 8.00–9.37, Ringprotonen<sup>15)</sup>.

*3,5-Diphenyl-2-isoxazolin* (6): 1.56 g (10.0 mmol) **1** löste man in 20.8 g (200 mmol) *Styrol* und tropfte unter Rühren in 15 min 1.6 ml (11.7 mmol) Triäthylamin zu. Dann verdünnte man mit Äther, schüttelte mit Wasser aus, trocknete und entfernte Äther sowie überschüss. Styrol i. Vak. Bei 145–165°C (Bad)/0.001 Torr gingen 2.11 g (95%) eines farblosen, zu Kristallen vom Schmp. 71–74.5°C erstarrenden Öls über. Das reine Präparat schmolz bei 74–75.5°C (Lit.<sup>17)</sup> 74–75°C).

NMR: 3-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> m τ 2.14–2.80, 5-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> s 2.62, Ringprotonen<sup>15)</sup>.

*5-(4-Nitrophenyl)-3-phenyl-2-isoxazolin* (7): In eine Lösung von 3.11 g (20.0 mmol) **1** und 2.98 g (20.0 mmol) *4-Nitrostyrol* in 100 ml Äther wurden in 20 min 3.2 ml (23.4 mmol) Triäthylamin eingerührt. Unter Zusatz von Methylenchlorid schüttelte man mit Wasser aus, trocknete mit MgSO<sub>4</sub>, entfernte die Lösungsmittel und löste den festen Rückstand zweimal aus Methylenchlorid/Methanol um: 2.95 g (55%) fast farblose kleine Prismen vom Schmp. 135–136.5°C.

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (268.3) Ber. C 67.15 H 4.51 N 10.44 Gef. C 67.09 H 4.50 N 10.04

*5-Cyan-3-phenyl-2-isoxazolin* (8): In eine Lösung von 3.11 g (20.0 mmol) **1** und 5.30 g (100 mmol) *Acrylnitril* in 90 ml absol. Äther tropfte man in 30 min 3.2 ml (23 mmol) Triäthylamin in 10 ml Äther ein. Nach weiteren 30 min arbeitete man wie üblich auf, wobei **8** spontan kristallisierte: 3.16 g (92%) mit Schmp. 60–63°C; aus Äthanol farblose Blättchen vom Schmp. 65–67°C (Lit.<sup>20)</sup> 66–67°C).

NMR in CDCl<sub>3</sub> siehe l. c.<sup>15)</sup>. In benzolischer Lösung erscheinen H<sub>A</sub>, H<sub>B</sub>, und H<sub>C</sub> je als dd mit Δτ<sub>AB</sub> = 0.15, J<sub>AB</sub> = (–)17.2, J<sub>AC</sub> = 5.9 und J<sub>BC</sub> = 12.6 Hz.

*5-Acetoxy-3-phenyl-2-isoxazolin* (9): In 45 min tropfte man der Lösung von 3.11 g (20.0 mmol) **1** und 5.0 g (58 mmol) *Vinylacetat* in 90 ml absol. Äther 3.2 ml (23 mmol) Triäthylamin in 10 ml Äther zu. Nach weiteren 45 min arbeitete man wie oben auf. Der Rückstand erstarrte zu 3.81 g (93%) grauen Kristallen vom Schmp. 82–88°C. Aus Äthanol umgelöst, ergaben sich 83% farblose Blättchen mit Schmp. 104–105.5°C (Lit.: 88–89°C<sup>20)</sup>, 106°C<sup>49)</sup>, 107°C<sup>21)</sup>). — NMR: In l. c.<sup>15)</sup> wurden die τ-Werte von H<sub>A</sub> und H<sub>B</sub> vertauscht.

*5-Butoxy-3-phenyl-2-isoxazolin* (10): 3.11 g (20.0 mmol) **1** und 4.01 g (40 mmol) *Butylvinyläther* in 50 ml Äther wurden in 30 min mit 3.12 g (23 mmol) Triäthylamin in 25 ml Äther versetzt. Es destillierten 4.06 g (93%) hellgelben Öls bei 145–155°C (Bad)/0.001 Torr; n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1.5306.

<sup>49)</sup> G. Just und K. Dahl, *Tetrahedron* **24**, 5251 (1968).

NMR (CCl<sub>4</sub>): C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> m τ 2.23–2.90, H<sub>C</sub> q 4.46, H<sub>B</sub> q 6.76, H<sub>A</sub> q 6.96, OCH<sub>2</sub> m 6.00–6.76, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> m 8.23–9.35, J<sub>AB</sub> = (–)17.6, J<sub>AC</sub> = 1.3 und J<sub>BC</sub> = 6.6 Hz.

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (219.3) Ber. C 71.20 H 7.82 N 6.39 Gef. C 71.32 H 7.83 N 6.00

**Reaktion mit Vinylchlorid:** In die eiskalte Lösung von 3.22 g (20.0 mmol) **1** in 100 ml absol. Äther leitete man Vinylchlorid ein und tropfte in 1 h 7.0 ml (51 mmol) Triäthylamin in 20 ml Äther zu. Nach 2 h bei Raumtemp. (schwacher Vinylchlorid-Strom) arbeitete man wie üblich auf. Bei 120–150°C (Bad)/12 Torr gingen 2.72 g (90%) reines 3-Phenylisoxazol (**12**) als farblose Flüssigkeit über. IR-Vergleich mit dem Acetylen-Addukt von **2** (S. 3274) bewies die Identität.

NMR: 2 Phenyl-H m τ 1.95–2.36, 3 Phenyl-H 2.41–2.71, 5-H d 1.58 und 4-H d 3.38 mit J<sub>4,5</sub> = 1.8 Hz.

#### *cis-trans*-Isomere Olefine

**3,4r,5c-Triphenyl-2-isoxazolin (13):** 1.56 g (10.0 mmol) **1** wurden in 29 g *cis*-Stilben (im NMR-Spektrum kein *trans*-Stilben nachzuweisen) gelöst. Unter Rühren und Eiskühlung tropfte man in 2 h 2.0 ml (14.5 mmol) Triäthylamin in 10 ml Äther zu. Bei 90–110°C (Bad)/0.001 Torr destillierte überschüss. *cis*-Stilben, und bei 140–190°C (Bad)/0.001 Torr erhielt man 1.98 g (66%) einer gelben, zu Kristallen vom Schmp. 140–159°C erstarrenden Flüssigkeit. Reinschmp. der verfilzten Nadeln nach Umlösen aus Methanol 166–167°C (Lit.<sup>25</sup>) 167°C, Ausb. 6%.

NMR: 2 arom. H m τ 2.08–2.53, 3 arom. H m 2.53–2.80, 5 arom. H m 2.80 bis 3.24, 5 arom. H s 2.89, 5-H d 4.07 und 4-H d 5.15 mit J<sub>4,5</sub> = 9.7 Hz.

C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO (299.4) Ber. C 84.25 H 5.72 N 4.68 Gef. C 84.07 H 5.97 N 4.68

**3,4r,5t-Triphenyl-2-isoxazolin (15):** 14.5 g (80 mmol) *trans*-Stilben und 2.0 ml (14.5 mmol) Triäthylamin wurden in 25 ml siedendem Benzol gelöst. Unter Rückflußkochen und Rühren tropfte man 1.56 g (10.0 mmol) **1** in 25 ml Äther in 1 h ein. Dann wurde wie üblich gearbeitet, überschüss. *trans*-Stilben destillierte bei 140–150°C (Bad)/0.001 Torr ab. Bei 160 bis 180°C (Bad)/0.001 Torr gingen 3.07 g gelbe, kristallin erstarrende Flüssigkeit über. Aus Benzol/Petroläther gewann man zwei Fraktionen vom Schmp. 127–137°C und 120–137°C, 2.25 g (75%) **15**. Weiteres Umlösen erhöhte den Schmp. der farblosen, verfilzten Nadelchen auf 138–140°C (Lit.<sup>19</sup>) 140–141°C, Ausb. 41%.

NMR: 2 arom. H m τ 2.20–2.58, 3 arom. H m 2.58–2.87, 2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> s 2.58 und 2.69, 5-H d 4.48 und 4-H d 5.32 mit J<sub>4,5</sub> = 5.6 Hz.

***cis*-4,5-Dimethyl-3-phenyl-2-isoxazolin (14):** Bei –15°C kondensierte man in 30 ml absol. Äther etwa 15 g *cis*-2-Buten (99.9proz.) ein und löste 3.11 g (20.0 mmol) **1**. In 1 h tropfte man 3.2 ml (23 mmol) Triäthylamin in 10 ml absol. Äther zu, wobei man die Temp. auf –15°C hielt. Nach weiterem 2stdg. Rühren bei –15°C erwärmte man auf Raumtemp. und isolierte das Produkt wie üblich. Bei 95–110°C (Bad)/0.03 Torr destillierten 1.696 g (48%) eines zu Kristallen vom Schmp. 30–33°C erstarrenden Öls; aus Methanol/Wasser Schmp. 35 bis 36.5°C. — NMR<sup>15</sup>).

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO (175.2) Ber. C 75.40 H 7.48 N 7.99 Gef. C 75.21 H 7.41 N 7.97

Bei 125–140°C (Bad)/0.03 Torr gingen 1.01 g einer weiteren Substanz über, die nach zweimaligem Umlösen aus Methanol bei 83–84°C schmolz. Laut IR-Spektrum liegt ein Gemisch von Diphenylfuroxan mit einer unbekanntenen Substanz vor.

*trans*-4,5-Dimethyl-3-phenyl-2-isoxazolin (**16**): Der gleiche Versuch wurde mit 10 g *trans*-2-Buten (99.7proz.) in 30 ml Äther ausgeführt. Bei 95–115°C (Bad)/0.005 Torr gingen 1.26 g (36%) **16** über, das zu fast farblosen Kristallen vom Schmp. 34–37°C erstarrte. Bei 140 bis 150°C (Bad)/0.005 Torr folgten 1.38 g einer Substanz, die vornehmlich aus Diphenylfuroxan bestand. Aus Methanol/Wasser fiel **16** in farblosen Spießen vom Schmp. 46–47°C (Lit.<sup>16</sup>): Öl) an. — NMR<sup>15</sup>).

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO (175.2) Ber. C 75.40 H 7.48 N 7.99 Gef. C 75.61 H 7.59 N 8.07

#### Substituierte Styrole und Enamine

5-(4-Methoxyphenyl)-4-methyl-3-phenyl-2-isoxazolin (**17**) und 4-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-3-phenyl-2-isoxazolin (**18**): In die Lösung von 1.49 g (9.6 mmol) **1** in 50 ml Anethol wurden bei Raumtemp. in 2 h 3.2 ml (23 mmol) mit absol. Äther verdünntes Triäthylamin getropft; anschließend rührte man noch 45 min. Die mit Methylenchlorid verdünnte Suspension schüttelte man mit Wasser durch und arbeitete wie üblich auf. Bei 165–180°C (Bad)/0.002 Torr gingen 1.47 g (53%) eines Gemisches aus **17** und **18** als hellgelbes Öl über, das nach erneuter Destillation farblos war; die NMR-Methylsignale wiesen auf ein 78:22-Verhältnis.

NMR: 9 arom. H m  $\tau$  2.17–3.34. **17**: 5-H d 4.82 mit  $J_{4,5} = 5.8$  Hz, OCH<sub>3</sub> s 6.34, 4-CH<sub>3</sub> d 8.67 mit  $J = 7.0$  Hz. **18**: 4-H d 5.75 mit  $J_{4,5} = 5.5$  Hz, OCH<sub>3</sub> s 6.38, 5-CH<sub>3</sub> d 8.62 mit  $J = 6.1$  Hz.

C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (267.3) Ber. C 76.38 H 6.41 N 5.24 Gef. C 76.90 H 6.30 N 5.32

5-Isopropyl-3,4-diphenyl-2-isoxazolin (**19**) und 4-Isopropyl-3,5-diphenyl-2-isoxazolin (**20**): Der Lösung von 1.56 g (10.0 mmol) **1** und 7.23 g (50 mmol) *trans*- $\beta$ -Isopropylstyrol<sup>29a</sup>) in 30 ml absol. Äther tropfte man unter Rühren und Eiskühlung in 1 h 2.0 ml (14.5 mmol) Triäthylamin in 20 ml Äther zu, rührte weitere 30 min und arbeitete wie üblich auf. Bei 120–150°C (Bad)/0.001 Torr gingen 2.39 g (90%) eines blaßgelben Öls über, das laut NMR-Spektrum **19**:**20** = 51:49 enthielt und nach einiger Zeit zu Kristallen vom Schmp. 70–90°C erstarrte. Durch mehrfaches Umlösen aus Methanol erhielt man reines **19** vom Schmp. 119–120°C.

IR (KBr) von **19**: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-Wagging (immer mit fallender Stärke) 693, 699, 757; weitere starke Banden bei 929, 912, 893, 873, 855, 970, 1490, 1440, 1345 cm<sup>-1</sup>. — NMR von **19**: 2 arom. H m  $\tau$  2.30–2.62, 3 arom. H m 2.62–2.93, 5 arom. H s 2.75, 4-H d 5.55 und 5-H t 5.69 mit  $J_{4,5} = 5.5$  Hz, Isopropyl-H m 7.45–8.45; die beiden Methylgruppen sind aufgrund der Nachbarschaft zum Chiralitätszentrum anisochron, daher 2 d bei  $\tau$  8.97 und 8.99 mit  $J = 6.7$  Hz. **20**: 2 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> m  $\tau$  2.30–2.93, 5-H d 4.48 und 4-H t 6.39 mit  $J_{4,5} = 3.8$  Hz, Isopropyl-H m 7.45–8.45, 2CH<sub>3</sub> d 8.98 mit  $J = 6.7$  Hz.

**19**: C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO (265.3) Ber. C 81.47 H 7.22 N 5.28

Gef. C 81.37 H 7.24 N 5.34 Mol.-Masse 258 (osmometr. in Benzol)

3,5,5-Triphenyl-2-isoxazolin (**21**): Der Lösung von 3.11 g (20.0 mmol) **1** und 29 ml *l,l*-Diphenyläthylen in 50 ml absol. Äther tropfte man in 1 h unter Rühren 4.0 ml (29 mmol) Triäthylamin zu und rührte weitere 30 min. Nach Verdünnen mit Äther wusch man mit Wasser und dampfte das Solvens ab. Das Produkt wurde vom überschüss. Dipolarophil abfiltriert. In drei Fraktionen wurden 5.16 g (86%) farblose Kristalle erhalten, aus Methanol Nadelchen mit Schmp. 144–145°C (Lit.<sup>27</sup>) 144–145°C, Ausb. 64%). — NMR<sup>15</sup>).

3,4-Diphenyl-5-pyrrolidino-2-isoxazolin (**22**): Zu 1.56 g (10.0 mmol) **1** in 25 ml eiskaltem absol. Äther tropfte man in 10 min 3.5 ml (20 mmol) *trans*- $\beta$ -Pyrrolidinostyrol und 2.0 ml (14.5 mmol) Triäthylamin in 10 ml Äther. Nach weiteren 2 h verdünnte man mit Äther, schüttelte mit Wasser aus und destillierte Solvens und überschüss. Dipolarophil, letzteres bei

140–160°C (Bad)/0.001 Torr, ab. Bei 180–220°C (Bad)/0.001 Torr gingen 3.23 g braunes Öl über. Anreiben mit Äthanol und Umlösen aus Äthanol/Methylenchlorid ergab 2.01 g (69%) **22** in derben, farblosen Spießeln vom Schmp. 143–144°C.

NMR: 10 arom. H m  $\tau$  2.16–2.95, 5-H d 4.59 und 4-H d 5.54 mit  $J_{4,5} = 2.7$  Hz,  $\alpha, \alpha'$ -CH<sub>2</sub> m 7.00–7.50,  $\beta, \beta'$ -CH<sub>2</sub> m 8.05–8.50.

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O (292.4) Ber. C 78.05 H 6.90 N 9.58 Gef. C 77.98 H 7.05 N 9.54

Aus der eingeengten Mutterlauge kristallisierten 0.27 g (12%) 3,4-Diphenylisoxazol (**28**, siehe unten).

*Pyrrolidin-Abspaltung aus 22*: 0.50 g (1.7 mmol) **22** kochte man mit 8 ml konz. Salzsäure und 5 ml Methanol 30 min, neutralisierte nach Abkühlen mit Natriumhydrogencarbonat und zog mit Methylenchlorid aus. Daraus gewann man 340 mg (90%) 3,4-Diphenylisoxazol (**28**) in farblosen Kristallen, aus Äthanol Schmp. 88–90°C (Lit.<sup>50</sup>) 91°C).

IR (KBr): C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-Wagging 695, 760, weitere Banden bei 711, 717, 889, 871, 969, 1107, 1363, 845, 828 cm<sup>-1</sup>. — NMR: 5-H s  $\tau$  1.54, 2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> m 2.31–2.90.

C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO (221.3) Ber. C 81.43 H 5.01 N 6.33 Gef. C 81.70 H 5.01 N 6.44

*Reaktion mit  $\beta$ -Bromstyrol*: 1.56 g (10.0 mmol) **1** und 14.5 g (80 mmol)  $\beta$ -Bromstyrol wurden in 25 ml absol. Äther in 1 h mit 2.0 ml (14.5 mmol) Triäthylamin in 10 ml Äther unter Rühren versetzt. Man rührte weitere 30 min und arbeitete wie üblich auf. Bei 150–170°C (Bad)/0.001 Torr gingen 1.89 g (85%) eines gelben, bald kristallisierenden Öls über. Durch Umlösen aus Äthanol/Methylenchlorid erhielt man bei 142–143°C schmelzendes 3,5-Diphenylisoxazol (**29**) in farblosen Schuppen (Lit.<sup>19</sup>) 141°C). 3,4-Diphenylisoxazol (**28**) gab sich im NMR-Spektrum des Rohproduktes zu erkennen: s  $\tau$  1.50 (Isloxazol-5-H); **28**:**29** = 25:75.

NMR von **29**: 4 Phenyl-H m  $\tau$  1.88–2.33, 6 Phenyl-H m 2.33–2.70, 4-H s 3.16.

*5-Nitro-3,4-diphenyl-2-isoxazolin (24) und 4-Nitro-3,5-diphenyl-2-isoxazolin (27)*: 1.56 g (10.0 mmol) **1** und 2.98 g (20.0 mmol) *trans*- $\beta$ -Nitrostyrol wurden in 30 ml absol. Äther in 2 h mit 0.91 g (9.0 mmol) Triäthylamin in 10 ml Äther versetzt. Abweichend von der üblichen Arbeitsweise filtrierte man nach 2 Tagen bei Raumtemp. das Triäthylammoniumchlorid ab und entfernte das Solvens, zuletzt i. Hochvak.: 3.98 g eines gelben, zum Teil kristallisierenden Öls. Zu 200 mg davon (homogenisiert) wog man 38.0 mg 2-Methylnaphthalin und ermittelte über die Integrale der 4- und 5-Protonen von **24** und **27** sowie der Methylprotonen des Standards ( $\tau$  8.58) Ausb. und Isomerenverhältnis: 0.60 g **24** und 1.21 g **27**, zusammen 75%.

NMR von **24**: 2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> m  $\tau$  2.10–2.90, 4-H d 4.11 und 5-H d (breit) 4.70 mit  $J_{4,5} = 1.5$  Hz. **27**: 2 arom. H m  $\tau$  2.10–2.43, 3 arom. H m 2.43–2.75, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> s 2.63, 4-H (breit) und 5-H als AB-Spektrum bei 3.79 und 3.83 mit  $J_{4,5} = 3.8$  Hz.

1.68 g obigen Isomergemischs gaben aus Methanol 370 mg **27** in farblosen Spießeln vom Schmp. 133–136°C (Lit.<sup>27</sup>) 139–140°C). Die Mutterlauge wurde eingeengt, zuletzt i. Hochvak.; im NMR-Spektrum erkannte man jetzt neben überschüss. Dipolarophil **24** und **27** im Verhältnis 2:1. 400 mg davon wurden i. Hochvak. destilliert. Bei 100–120°C (Bad)/0.001 Torr ging  $\beta$ -Nitrostyrol über, während bei 150–170°C (Bad)/0.001 Torr 120 mg eines gelben Öls folgten, in dessen NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>/CCl<sub>4</sub>) unverändertes **27** und 3,4-Diphenylisoxazol (**28**) an seinem charakteristischen s  $\tau$  1.52 (5-H) nachgewiesen wurden. **28** ging offenbar aus **24** hervor, da dessen Signale nicht mehr auftraten. Zum Vergleich wurden 100 mg reines **27** bei 150–180°C (Bad)/0.005 Torr destilliert und unverändert wiedergewonnen; NMR-analytisch war kein **29** nachzuweisen.

<sup>50</sup> E. P. Kohler und A. R. Davis, J. Amer. Chem. Soc. **52**, 4520 (1930).

**Reaktion mit 1-Diäthylamino-1-buten:** 2.79 g (22 mmol) davon und 5.0 ml (36 mmol) Triäthylamin wurden in 100 ml Äther vorgelegt. In 10 min rührte man 3.11 g (20.0 mmol) **1** in 20 ml Äther ein. Die nach der üblichen Aufarbeitung vorgenommene Destillation ergab 2.26 g (65%) farbloses, flüssiges 4-Äthyl-3-phenylisoxazol (**31**) vom Sdp. 155°C/13 Torr.

NMR (CCl<sub>4</sub>): 5-H t τ 1.90 mit  $J \approx 1$  Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> m 2.25–2.86, CH<sub>2</sub> q (durch Allylkopplung zusätzlich aufgespalten) 7.53 und CH<sub>3</sub> t 8.90 mit  $J = 7.5$  Hz.

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO (173.2) Ber. C 76.27 H 6.40 N 8.09 Gef. C 75.74 H 6.96 N 8.32

**4,4-Dimethyl-5-morpholino-3-phenyl-2-isoxazolin (32):** Man löste 4.67 g (30.0 mmol) **1** in 50 ml Äther und tropfte bei –30°C unter Rühren in 15 min 6.0 ml (43 mmol) Triäthylamin zu. Bei 0°C wurde mit Eiswasser ausgeschüttelt und mit CaCl<sub>2</sub> rasch getrocknet. Dieser 2-Lösung fügte man 15 ml (100 mmol) 2-Methyl-1-morpholino-1-propen zu und bewahrte 2 Tage im Kühlschrank auf. Äther und überschüss. Dipolarophil wurden abdestilliert. Da der Rückstand viel Diphenylfuroxan enthielt, behandelte man mit 2 N HCl, ätherte aus, neutralisierte die wäbr. Phase mit Natriumhydrogencarbonat und zog wieder mit Äther aus. Nach Abdampfen des Solvens hinterblieben 1.30 g (17%) farblose Kristalle, aus Methanol Schmp. 90–105°C. Die Prismen des Analysenpräparates zeigten Schmp. 108–110°C.

IR (KBr): C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-Wagging 775, 698; weitere starke Banden bei 1120, 1150, 821, 1130, 864, 884, 1445, 1267, 1198 cm<sup>-1</sup>. — MS: *m/e* 260 (M<sup>+</sup>), 174 (M<sup>+</sup> – Morpholy), 145 (33, M<sup>+</sup> – C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>), 141 (Morpholino-isobuten<sup>+</sup>), 115 (N-Formylmorpholin<sup>+</sup>), 119 (Benzonitriloxid<sup>+</sup>), 86 (Morpholy<sup>+</sup>). Das Molekül unterliegt also der Cycloreversion in die Komponenten und der Spaltung in 33 + N-Formylmorpholin. — NMR: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> m τ 2.12–2.72, 5-H s 5.25, β,β'-CH<sub>2</sub> m 6.30, α,α'-CH<sub>2</sub> m 7.32, 2CH<sub>3</sub> s 8.53 und 8.63.

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (260.3) Ber. C 69.20 H 7.74 N 10.76

Gef. C 69.50 H 7.73 N 10.75 Mol.-Masse 260 (osmometr. in Benzol)

#### Cycloalkene und Cyclooctetraen

**3-Phenyl-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopent[*d*]isoxazol (36):** 5.00 g (32.2 mmol) **1** wurden mit 15 ml Cyclopenten in 40 ml Äther vorgelegt. In 1 h tropfte man unter Rühren bei Raumtemp. 5.0 ml (36 mmol) Triäthylamin in 30 ml Äther zu. Die übliche Aufarbeitung erbrachte nach Destillation bei 104–106°C (Bad)/0.001 Torr 6.1 g (100%) einer kristallin erstarrenden, farblosen Flüssigkeit; Schmp. nach Umlösen aus Petroläther 41°C (Lit.<sup>31</sup>) 38.5–39.5°C, Ausb. 85%).

**3-Phenyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydrobenz(iso)xazol (37):** In die Lösung von 3.2 ml (23 mmol) Triäthylamin in 50 ml Cyclohexen rührte man in 2 h 3.11 g (20.0 mmol) **1** in 20 ml Cyclohexen ein. Nach weiteren 40 min arbeitete man wie üblich auf. Bei 115–135°C (Bad)/0.001 Torr destillierten 2.85 g (71%) einer in der Vorlage erstarrenden Flüssigkeit. Mehrmaliges Umlösen aus Cyclohexan unter Zusatz von neutralem Aluminiumoxid resultierte in 2.20 g (55%) farblosen Prismen mit Schmp. 84.5–86°C (Lit.<sup>32</sup>) 78–80°C).

**3-Phenyl-3a,3b,7a,7b-tetrahydrobenzo[3,4]cyclobut[1,2-*d*]isoxazol (39):** Man löste 9.33 g (60 mmol) **1** in 50 ml reinem Cyclooctetraen und tropfte in 2 h 10 ml (73 mmol) Triäthylamin unter Rühren zu; weiterem 1 stdg. Rühren folgte die übliche Aufarbeitung. Nach Abziehen des überschüss. Dipolarophils hinterblieb eine blaßgelbe Festsubstanz, die durch Umlösen aus Methanol 11.18 g (83%) vom Schmp. 75–85°C erbrachte. Die farblosen Spieße des Analysenpräparates schmolzen bei 87–88°C (Lit.<sup>35</sup>) 89°C). — NMR siehe Abb.

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO (223.3) Ber. C 80.69 H 5.87 N 6.27 Gef. C 80.63 H 5.78 N 6.20

**3-Phenyl-3a,9a-dihydrocyclooct[*d*]isoxazol (38) und 39:** Man setzte 1.56 g (10.0 mmol) **1** und 6.0 ml (52 mmol) Cyclooctetraen in 20 ml absol. Äther unter Eiskühlung und Rühren in 1 h

mit 2 ml (14.5 mmol) Triäthylamin um. Nach weiterem 2stdg. Rühren wurde mit Eiswasser ausgeschüttelt und Äther sowie überschüss. Cyclooctatetraen bei 0°C abgezogen, zuletzt unter 0.001 Torr. Das NMR-Spektrum zeigte die Anwesenheit von **38** (neben dem mengenmäßig überwiegenden **39**) am  $\delta$  (breit)  $\tau$  3.93 der Vinyl-H. Die Signale des 3a-H und 7b-H von **39** sind verbreitert und überlagert von 3a-H und 9a-H des bicyclischen **38**.

Nach 1 täg. Aufbewahren im Kühlschrank war **39** auskristallisiert.

*Thermolyse von 39*: 3.73 g (16.7 mmol) wurden unter 0.001 Torr auf 140–150°C erhitzt. Dabei gingen 1.70 g (70%) 3-Phenylisoxazol (**12**) als farblose Flüssigkeit über; Sdp. 119 bis 121°C/10 Torr. Der NMR-Vergleich bewies die Identität mit einem authent. Präparat.

$C_9H_7NO$  (145.2) Ber. C 74.47 H 4.86 N 9.65 Gef. C 74.34 H 5.00 N 9.32

Als Rückstand blieben im Kolben 1.07 g (29%) des Dimeren **40** als farbloser Festkörper, der nach Umlösen aus Methylenchlorid bei 243°C (Zers.) schmolz.

$C_{30}H_{26}NO$  (446.6) Ber. C 80.69 H 5.87 N 6.27 Gef. C 80.53 H 5.73 N 6.08

*Thermolyse des Dimeren 40*: 135 mg (0.32 mmol) wurden im Mikrokölbchen unter 0.001 Torr auf 230–250°C erhitzt. Die flüchtigen Produkte fing man in einer mit flüss. Stickstoff gekühlten Falle auf und identifizierte sie im Gaschromatogramm als Benzol und **12**. Mit 2-Methylnaphthalin als Standard bestimmte man die Ausb. an **12** zu 59% (Siliconöl XE-60 auf Kieselgur, 3 m, 165°C, 2.5 at  $H_2$ ; Retentionszeiten für **12** und Standard 5.3 bzw. 3.1 min).

#### Alkine

*3-Phenylisoxazol (12)*: 3.11 g (20.0 mmol) **1** löste man in 100 ml absol. Äther und leitete Acetylen ein. Unter Eiskühlung und Rühren tropfte man 4.0 ml (29 mmol) Triäthylamin in 20 ml Äther in 2 h ein. Nach üblicher Aufarbeitung gingen bei 120–150°C (Bad)/12 Torr 2.30 g (79%) **12** als farblose, gaschromatographisch reine Flüssigkeit über;  $n_D^{20} = 1.5678$  (Lit.<sup>51</sup>) 1.5625).

*5-Butyl-3-phenylisoxazol (42)*: In die Lösung von 3.11 g (20.0 mmol) **1** und 16.4 g (200 mmol) 1-Hexin in 40 ml absol. Äther rührte man in 1 h 4 ml (29 mmol) Triäthylamin in 20 ml Äther unter Eiskühlung ein. Nach 2 h bei Raumtemp. erbrachte die übliche Aufarbeitung bei 100 bis 120°C (Bad)/0.001 Torr 3.94 g (98%) **42** als farblose Flüssigkeit mit  $n_D^{20} = 1.5409$  (Lit.<sup>18</sup>) Sdp. 148°C/0.6 Torr,  $n_D^{20} = 1.5420$ .

IR (Film):  $C_6H_5$ -Wagging 693, 768; weitere starke Banden bei 1404, 1602, 1467, 2890, 1440, 1578  $cm^{-1}$ . — NMR: 2 Phenyl-H m  $\tau$  2.00–2.42, 3 Phenyl-H m 2.42–2.77, 4-H t 3.73 mit  $J = 0.6$  Hz, 5- $CH_2$  t (mit zusätzl. Allylkopplung) 7.29 mit  $J = 7.2$  Hz,  $C_3H_8$  m 8.01–9.34.

$C_{13}H_{15}NO$  (201.3) Ber. C 77.58 H 7.51 N 6.69

Gef. C 77.70 H 7.64 N 6.61 Mol.-Masse 201 (osmometr. in Benzol)

*3,5-Diphenylisoxazol (29)*: 1.56 g (10.0 mmol) **1** in 30 ml Phenylacetylen wurden in 1 h tropfenweise mit 2 ml (14.5 mmol) Triäthylamin in 10 ml Äther versetzt. Man rührte weitere 30 min und arbeitete wie üblich auf. Nach Abdestillieren des überschüss. Dipolarophils hinterblieben 1.68 g (76%) **29** als hellbraune Kristallmasse vom Schmp. 136–142°C. Der Reinschmp. der farblosen, perlmuttartig glänzenden Blättchen (aus Äthanol) liegt bei 142–144°C (Lit.<sup>19</sup>) 141°C).

<sup>51</sup>) K. v. Auwers und B. Ottens, Ber. Deut. Chem. Ges. **58**, 2079 (1925).