

1,3-Dipolare Cycloadditionen, 74¹⁾

Orientierungsphänomene bei Cycloadditionen aliphatischer und aromatischer Nitriloxide an α,β -ungesättigte Carbonester²⁾

Manfred Christl³⁾ und Rolf Huisgen*

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

Eingegangen am 9. Mai 1973

Aufgrund der Umsetzungen von siebzehn Nitriloxiden mit fünf α,β -ungesättigten Carbonsäureestern wird der Einfluß von Substituenten im 1,3-Dipol auf die Isomerenverteilung im Produkt, d. h. also auf das Verhältnis der beiden Additionsrichtungen, studiert. Das Orientierungsverhalten wird im wesentlichen von der elektronischen Struktur des Nitriloxid-Systems diktiert und nur untergeordnet vom Substituenten beeinflusst. Energetisch gesehen, bewegen sich die Substituenten-Effekte bei den fünf Modell-Dipolarophilen zwischen $\Delta\Delta G^\ddagger = 0.8$ und 2.0 kcal/mol. Der Einfluß der Substituenten auf die konkurrierenden Richtungen der $[\pi 4_s + \pi 2_s]$ -Cycloadditionen wird im Rahmen des Houkschen Ansatzes der MO-Störungstheorie⁶⁾ diskutiert; sterische Effekte überlagern sich den elektronischen. – Sämtliche Addukte werden analytisch und durch NMR-Spektren charakterisiert. Die Substituenten-Einflüsse auf τ - und J -Werte der Ringprotonen von 2-Isloxazolin und Isoxazolen werden ermittelt.

1,3-Dipolar Cycloadditions, 74¹⁾

Orientation Phenomena in Cycloadditions of Aliphatic and Aromatic Nitrile Oxides to α,β -Unsaturated Carboxylic Esters²⁾

The additions of seventeen nitrile oxides to five α,β -unsaturated carboxylic esters have been studied to determine the influence of a substituent in the 1,3-dipole on the isomer distribution in the product, i.e., on the ratio of the two directions of addition. The regiochemistry is mainly dictated by the electronic structure of the nitrile oxide system, and is influenced only to a minor extent by substituents. The substituent effects measured for the five model dipolarophiles, energywise, are between $\Delta\Delta G^\ddagger = 0.8$ and 2.0 kcal/mole. The influence of substituents is discussed within Houk's MO perturbation treatment⁶⁾; steric effects are superimposed. – All adducts have been characterized by analyses and n.m.r. spectra. The influences of substituents on τ and J values of the ring protons of 2-isoxazolines and isoxazoles have been determined.

Die Cycloadditionen von Nitriloxiden an bindungsunsymmetrische olefinische und acetylenische Dipolarophile zeigen eine charakteristische Regioselektivität⁴⁾, deren Verständnis

¹⁾ 73. Mittel.: K. Bast, M. Christl, R. Huisgen und W. Mack, Chem. Ber. 106, 3312 (1973), vorstehend.

²⁾ Teilweise Kurzveröffentlichung: M. Christl und R. Huisgen, Tetrahedron Lett. 1968, 5209.

³⁾ Aus der Dissertat. M. Christl, Univ. München 1969, sowie Versuche 1969/70.

⁴⁾ Übersicht: C. Grundmann und P. Grünanger, The Nitrile Oxides, S. 96–119, Tab. XXVIII, XXIX, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1971.

erst die störungstheoretische Behandlung^{1,5,6)} anbahnt. Monosubstituierte Äthylene und Acetylene treten mit Benzonitriloxid zu 5-substituierten Isoxazolin- und Isoxazolen zusammen, gleichgültig, ob es sich um elektronen-anziehende oder elektronen-liefernde Substituenten handelt; nur in wenigen Fällen erschien der Substituent untergeordnet auch in der 4-Stellung^{7,8)}.

Ähnliche Verhältnisse fand man beim Diphenylnitrilimin vor; die frühere Interpretation der Orientierungsphänomene bei der 2-Pyrazolin- und Pyrazol-Bildung gründete sich auf elektronische und sterische Substituenteneffekte im Rahmen eines Übergangszustandes mit Partiaalladungen⁹⁾. Dabei kam dem C-Phenyl-Rest besondere Bedeutung zu. Da die Nitrilimin-Reihe einer breiten Substituenten-Variation im 1,3-Dipol Schwierigkeiten entgegensetzt — beispielsweise sind Formonitril-imine noch nicht beschrieben —, nahmen wir diese Variation in der Nitriloxid-Reihe vor.

Zum Vergleich des Orientierungsverhaltens unterschiedlich substituierter Nitriloxide boten sich α,β -ungesättigte Carbonsäure-methylester aus folgenden Gründen an:

1. Geringerer Vorzug einer Additionsrichtung als bei Enoläthern, Enaminen oder 1-Alkenen führt zu gut analysierbaren Isomeren-Verhältnissen.

2. Die Produkte der beiden Additionsrichtungen sind leicht der quantitativen NMR-Analyse zugänglich, meist unter Benutzung der OCH₃-Singulets. Die Strukturzuordnung gründet sich auf ein großes Erfahrungsmaterial über Benzonitriloxid-^{8,10)} und Formonitriloxid-Addukte¹¹⁾.

3. Glatter Ablauf der irreversiblen, also kinetisch determinierten Cycloadditionen und thermische Stabilität der Addukte.

Orientierungsphänomene müssen kinetisch gesehen werden. Zwei Richtungen der Addition an ein bindungsunsymmetrisches Dipolarophil bieten ein einfaches intramolekulares Konkurrenzsystem. Isomeren-Verhältnisse spiegeln k_A/k_B wider; Werte von 99:1, 95:5, 90:10, 80:20 und 67:33 entsprechen bei 25°C $\Delta\Delta G^\ddagger$ 2.7, 1.7, 1.3, 0.8 bzw. 0.42 kcal/mol.

A. Darstellung der Nitriloxide und Arbeitsbedingungen

Der leichte Zugang zu Nitriloxiden erlaubt eine Variation des Raumbedarfs und des elektronischen Charakters der Substituenten in weiten Grenzen.

Von den verwendeten Nitriloxiden **1**–**17** sind elf unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil. Formonitriloxid (**1**) oligo- und polymerisiert und reagiert mit dem 1-Dimeren **5** weiter; auch **4** liefert Polymere. Die Nitriloxide **2**, **3**, **5**–**11** zeigen die bekannte Dimerisation zu Furoxanen. Die bedeutsame Entdeckung, daß 2,6-di-

⁵⁾ R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2717; R. Sustmann und H. Trill, *Angew. Chem.* **84**, 887 (1972); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **11**, 838 (1972).

⁶⁾ K. N. Houk, *J. Amer. Chem. Soc.* **94**, 8953 (1972); K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke, R. W. Strozier und J. K. George, ebenda **95** (1973), im Druck; K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts, und L. J. Luskus, ebenda **95** (1973), im Druck.

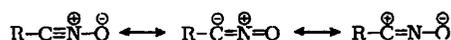
⁷⁾ K. Bast, M. Christl, R. Huisgen, W. Mack und R. Sustmann, *Chem. Ber.* **106**, 3258 (1973).

⁸⁾ M. Christl, R. Huisgen und R. Sustmann, *Chem. Ber.* **106**, 3275 (1973).

⁹⁾ A. Eckell, R. Huisgen, R. Sustmann, G. Wallbillich, D. Grashey und E. Spindler, *Chem. Ber.* **100**, 2192 (1967), und dort zitierte Literatur.

¹⁰⁾ R. Sustmann, R. Huisgen und H. Huber, *Chem. Ber.* **100**, 1802 (1967).

¹¹⁾ R. Huisgen und M. Christl, *Chem. Ber.* **106**, 3291 (1973).

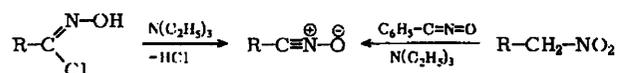


R	R	R
1 H	7 4-H ₃ C-C ₆ H ₄	13 2,3,5,6-(CH ₃) ₄ C ₆ H
2 CH ₃	8 4-Cl-C ₆ H ₄	14 3,5-Cl ₂ -2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆
3 (CH ₃) ₃ C	9 4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	15 4-N(CH ₃) ₂ -2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₂
4 CN	10 4-O ₂ N-C ₆ H ₄	16 2,4,6-(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂
5 CH=NOH	11 3-O ₂ N-C ₆ H ₄	17 9-Anthryl
6 C ₆ H ₅	12 2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	

substituierte Benzonitriloxide – **12–16** gehören diesem Typ an – sowie das 9-Anthracencarbonitriloxid (**17**) bei Raumtemperatur haltbar sind, geht auf *Grundmann* und *Dean*¹²⁾ zurück.

Den unterschiedlichen Stabilitäten trug man mit verschiedenen Arbeitsweisen Rechnung. Die Nitriloxide **1–11** wurden *in situ* umgesetzt. Bei der *Methode A* legte man das Hydroximoylchlorid (**18–25**) und das überschüssige Dipolarophil, eventuell mit Äther verdünnt, vor und setzte durch Zutropfen von Triäthylamin unter Chlorwasserstoff-Abspaltung das Nitriloxid frei. So wurden die Cycloaddukte von **1–3** und **6–11** mit α,β -ungesättigten Carbonestern bereitet. Bei der Freisetzung von Dicyanmonoxid (**4**) aus Cyanformhydroximoylchlorid (**20**) in Äther bedienten wir uns nach *Grundmann* und *Frommelt*¹³⁾ des Natriumcarbonats, das entweder in wäßriger Lösung eingerührt und zweiphasig zur Reaktion gebracht oder feingepulvert in der Ätherphase suspendiert wurde.

Die Reaktionen des Benzonitriloxids (**6**) mit α,β -ungesättigten Carbonsäureestern nach Arbeitsweise A wurden bereits beschrieben⁸⁾. Bei der Erzeugung der Knallsäure (**1**) aus



R	R	R
18 CH ₃	22 4-Cl-C ₆ H ₄	26 CH ₃
19 (CH ₃) ₃ C	23 4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	27 (CH ₃) ₃ C
20 CN	24 4-O ₂ N-C ₆ H ₄	
21 4-H ₃ C-C ₆ H ₄	25 3-O ₂ N-C ₆ H ₄	

Formhydroximoylchlorid mit Triäthylamin in Gegenwart weniger aktiver Dipolarophile ließ sich die Oligomerisation nicht unterdrücken. Neben den 1-Addukten traten die des (Hydroxyimino)acetonitriloxids (**5**), also des Knallsäure-Dimeren, auf¹¹⁾. Die mit diesen drei Nitriloxiden beobachteten Isomerenverhältnisse wurden im folgenden in die Tabellen übernommen.

Nach *Mukaiyama* und *Hoshino*¹⁴⁾ können Nitriloxide aus prim. Nitroalkanen mit Phenylisocyanat unter Triäthylamin-Katalyse erzeugt werden. Diese *Methode B* wurde vornehmlich für Acetonitriloxid (**2**) benutzt, in je einem Fall aber auch zur

¹²⁾ C. Grundmann und J. M. Dean, J. Org. Chem. **30**, 2809 (1965).

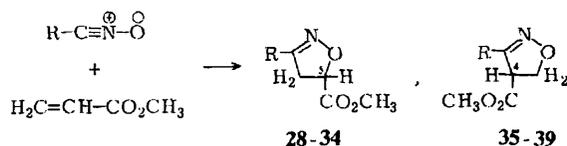
¹³⁾ C. Grundmann und H.-D. Frommelt, J. Org. Chem. **31**, 4235 (1966).

¹⁴⁾ T. Mukaiyama und T. Hoshino, J. Amer. Chem. Soc. **82**, 5339 (1960).

Freisetzung von Pivalonitriloxid (3) und 6 geübt. Die stabilen Nitriloxide 12–17 schließlich wurden im reinen Dipolarophil oder in einem geeigneten Solvens zur Reaktion gebracht (*Methode C*).

B. Acrylsäure-methylester

Die Additionen wurden im Dipolarophil als Solvens vorgenommen; lediglich bei der 6-Anlagerung wurde mit Äther verdünnt, während man bei der Addition von 4 in der Methacrylat-Wasser-Emulsion arbeitete. Die Addukt-Ausbeuten waren hoch (Tab. 1). Stets überwog der 2-Isloxazolin-5-carbonsäure-methylester, der gereinigt, analysiert und spektroskopisch charakterisiert wurde. Bei der Knallsäure- und der



Tab. 1. Cycloadditionen von Nitriloxiden an Acrylsäure-methylester zu 2-Isloxazolin-Derivaten

R—CNO R=	Methode	Temp.	% Ausb.	5-Carbon- ester Formel	Verhältnis	4-Carbon- ester Formel
H ¹¹⁾	A	5°C	93	28	100:0	
(CH ₃) ₃ C	A	5°C	95	29	100:0	
CN	A	5°C	72	30	98–99:1–2 (?)	35
C ₆ H ₅ ⁸⁾	A	5°C	98	31	96.4:3.6	36
C ₆ H ₅ ⁸⁾	B	50–80°C	99	31	95.6:4.4	36
CH ₃	B	20–60°C	86	32	94.9:5.1	37
2,4,6-(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂	C	25°C	88	33	93.5:6.5	38
2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	C	5°C	99	34	93.4:6.6	39

Pivalonitriloxid-Addition lagen die isomeren 4-Carbonester unter der ca. 1% betragenden Nachweisgrenze. Das NMR-Spektrum des 4-Addukts zeigte bei hoher Verstärkung zwischen τ 4.8 und 5.8 eine Bandenfolge, die einem Anteil von 1–2% 35 zukommen könnte. Die weiteren vier Isoxazolin-4-carbonsäure-methylester wurden isoliert und analytisch gekennzeichnet.

Das Acetonitriloxid-Addukt 32 wurde schon von *Bachmann* und *Storm*¹⁵⁾ beschrieben, seine Strukturzuordnung von *Bianchi* und *Grünanger*¹⁶⁾ korrigiert. Im Anschluß an die säulenchromatographische Anreicherung isolierten wir das Nebenprodukt 37 am präparativen Gaschromatographen. Das Isomerenverhältnis im Rohaddukt wurde ebenfalls gaschromatographisch ermittelt. Aus den Addukten des 2,4,6-Trimethoxy- und des 2,4,6-Trimethylbenzonitriloxids wurde die Hauptmenge der

¹⁵⁾ G. B. *Bachmann* und L. E. *Storm*, *J. Org. Chem.* **28**, 1150 (1963).

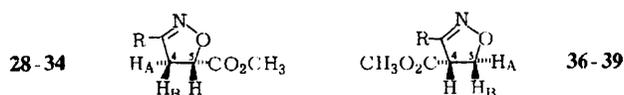
¹⁶⁾ G. *Bianchi* und P. *Grünanger*, *Tetrahedron* **21**, 817 (1965).

5-Carbonester **33** und **34** durch Kristallisation abgetrennt; in der Mutterlauge bestimmte man das Isomerenverhältnis durch NMR-Analyse. Die Isolierung der 4-Carbonester **38** und **39** gelang durch Dickschicht-Chromatographie.

Der Einfluß des Nitriloxid-Substituenten auf das Isomerenverhältnis (Tab. 1) ist nur scheinbar winzig. Mit 1% Nachweisgrenze zeigen die Nitriloxide am Kopf der Tab. 1 $\Delta\Delta G^\ddagger \geq 2.5$ kcal/mol als Unterschied der freien Aktivierungsenergie beider Additionsrichtungen, die am Ende der Tab. dagegen nur $\Delta\Delta G^\ddagger = 1.5$ kcal/mol. Die Ordnung der Nitriloxide nach abnehmender Regioselektivität der Acrylester-Addition in Tab. 1 läßt keinen einfachen strukturellen Zusammenhang erkennen. Daß Formonitriloxid (**1**) und Pivalonitriloxid (**3**) die höchste Richtungspezifität zeigen, schließt angesichts des denkbar unterschiedlichen Raumanpruchs der beiden einen nur sterischen Einfluß auf die konkurrierenden Additionsrichtungen aus. Die geringfügigen Unterschiede der mit Benzonitriloxid und dessen sterisch viel anspruchsvolleren Trimethoxy- und Trimethyl-Derivaten beobachteten Isomerenverhältnisse unterstreichen die untergeordnete Bedeutung sterischer Effekte für das Verhältnis der Additionsrichtungen.

Die NMR-Spektren (Tab. 2) ermöglichen eine eindeutige strukturelle Zuordnung der isomeren Addukte. In den 5-Carbonestern addieren sich die entschirmenden

Tab. 2. Chemische Verschiebungen (in τ) und Kopplungskonstanten (in Hz) der 2-Isoxazolin-5-carbonsäure-methylester **28–34** und der -4-carbonsäure-methylester **36–39** bei 60 MHz in CDCl_3 mit TMS als innerem Standard



a. 2-Isoxazolin-5-carbonsäure-methylester

Formel	R	4-H _A	4-H _B	5-H	OCH ₃	J _{A,B}	J _{A,5}	J _{B,5}
28	H, t 2.72 (1.8 Hz)	6.67	6.67	5.00	6.20	-18.2 ^{a)}	7.8 ^{a)}	10.9 ^{a)}
29	(CH ₃) ₃ C, s 8.77	6.72	6.72	5.00	6.21	-17.4 ^{a)}	6.9 ^{a)}	10.8 ^{a)}
30	CN	6.45	6.45	4.65	6.13	-18.1 ^{a)}	7.3 ^{a)}	12.3 ^{a)}
31	C ₆ H ₅ , m 2.13–2.72	6.35	6.39	4.85	6.22	-17.1	6.6	12.0
32	CH ₃ , t 7.98 (1.0 Hz)	6.75	6.75	5.00	6.20	-17.6 ^{a)}	7.4 ^{a)}	10.9 ^{a)}
33	2,4,6-(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂ ^{b)}	6.45	6.45	4.87	6.16		Summe 18.6	
34	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂ ^{c)}	6.58	6.58	4.85	6.22		Summe 17.2	

b. 2-Isoxazolin-4-carbonsäure-methylester

Formel	R	OCH ₃	4-H	5-H _A	5-H _B	J _{4,A}	J _{4,B}	J _{A,B}
36	C ₆ H ₅ , m 2.07–2.76	6.35	5.51	5.26	5.46	5.92	10.87	-8.57
37	CH ₃ , d 7.91 (1.0 Hz)	6.20	5.85	5.36	5.50	7.78	11.03	-8.52
38	2,4,6-(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂ ^{d)}	6.41	5.48	5.24	5.43	8.42	11.15	-8.54
39	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂ ^{e)}	6.45	5.57	5.20	5.37	8.45	11.27	-8.55

a) Diese Kopplungskonstanten wurden aus den ohne Lösungsmittel aufgenommenen Spektren erhalten.

b) 2 *m*-H s 3.81, *p*-CH₃O s 6.16, 2 *o*-CH₃O s 6.20.

c) 2 *m*-H s 3.10, *p*-CH₃ s 7.72, 2 *o*-CH₃ s 7.77.

d) 2 *m*-H s 3.82, *p*-CH₃O s 6.22, 2 *o*-CH₃O s 6.22.

e) 2 *m*-H s 3.08, *p*-CH₃ s 7.73, 2 *o*-CH₃ s 7.77.

Einflüsse von Estergruppe und Ringsauerstoff auf das 5-H; ABX-Spektren sind die Folge, wobei das 5-H = X bei tiefem Feld erscheint. Im 4-Carbonester rücken die chemischen Verschiebungen von 4-H und 5-H₂ so zusammen, daß ABC-Spektren der Ringprotonen resultieren. Auf dieses Kriterium gründeten wir schon früher Strukturzuweisungen, die dann durch chemische Umwandlungen untermauert wurden⁸⁾.

Die ABX-Spektren der Ringprotonen in den 5-Carbonestern sind in CDCl₃ häufig zu AA'X-Spektren entartet, was mit Informationsverlust verbunden ist. In den reinen, flüssigen Addukten **28**–**30**, **32** traten jedoch die vollständigen 14 Linien-Spektren des ABX-Typs auf, bei **28** und **32** zusätzlich durch die Kopplung mit dem 3-Substituenten kompliziert. Es ist ein interessantes Phänomen, daß die 3-Methylgruppe von **32** und **37** über das sp²-hybridisierte C-3 hinweg eine Fernkopplung von 1 Hz mit den 4-Protonen unterhält. Wie früher⁸⁾ wurden die ABX-Spektren mit Hilfe der Teilspektren-Methoden analysiert.

Die komplexen ABC-Spektren der 4-Carbonester **36**–**39** wurden iterativ mit dem Rechenprogramm NMREN-NMRIT¹⁷⁾ simuliert. Die Abb. vergleicht die gefundenen und berechneten Spektren; bei **37** wurde die zusätzliche Aufspaltung des 4-H durch das 3-Methyl auch rechnerisch berücksichtigt, wie die Quadrupletts zeigen. Trotz der verschiedenen Erscheinungsformen der ABC-Spektren sind die τ - und *J*-Werte der Ringprotonen recht ähnlich. Sowohl bei den 5- als auch bei den 4-Carbonestern

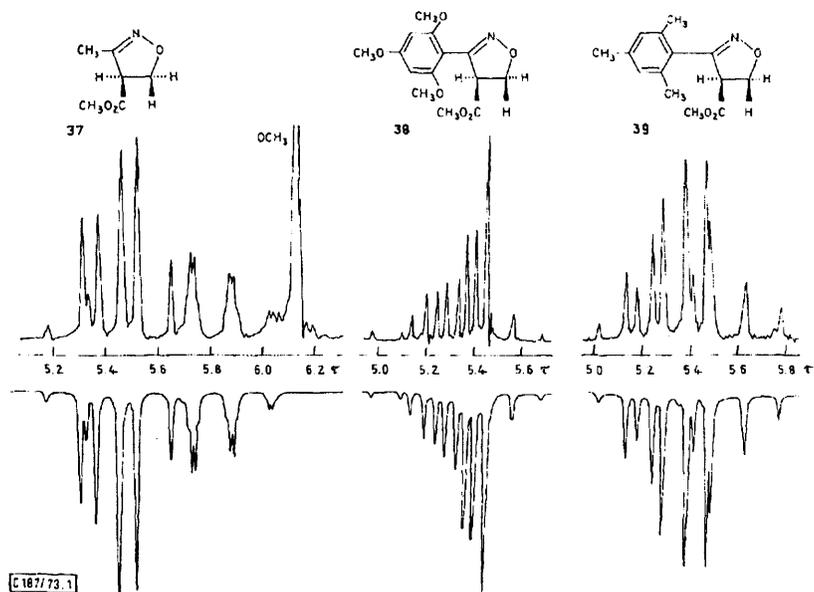


Abb. ABC-Spektrum der Ringprotonen in den gedehnten NMR-Spektren der 2-Isoxazolin-4-carbonsäure-methylester **37**–**39** bei 60 MHz in CDCl₃ mit TMS als innerem Standard; unten berechnete Spektren

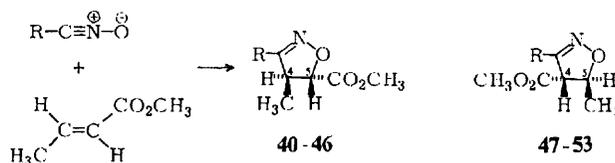
¹⁷⁾ R. C. Ferguson und D. W. Marquart, J. Chem. Phys. **41**, 2087 (1964).

gründet sich die Zuordnung der AB-Protonen darauf, daß die *cis*-4,5-Kopplung größer ist als die für *trans*-4,5-Protonen; bei zahlreichen 3-Phenyl-2-isoxazolinen gab es keine Ausnahme von dieser Regel^{7,8,10}.

Geminalen Kopplungskonstanten von -17 bis -18 Hz in der 5-Carbonester-Reihe entsprechen solche von -8.5 Hz für die Methylengruppe der 4-Carbonester. Es handelt sich um den bekannten¹⁸⁾ Einfluß des Heteroatoms, der hier die Strukturzuordnung stützt. Dieses Absinken von J_{gem} durch benachbarten Ringsauerstoff ist bei 5-gliedrigen Ringen stärker als bei 6-gliedrigen, da im ersteren die CH-Bindungen nahezu ekliptisch zu den Orbitalen der freien Elektronenpaare ausgerichtet sind.

C. Crotonsäure-methylester

Als Solvens diente das Dipolarophil selbst; nur bei der Anlagerung von **6**⁸⁾ wurde mit Äther verdünnt. Die Isomerenverhältnisse wurden aus den C-Methyl-Dubletts der NMR-Spektren der hochvak.-destillierten Rohaddukte ermittelt, bzw. bei **46** und **53** aus den 5-H-Signalen (Tab. 3). Die Methylgruppe des Dipolarophils nimmt einen kräftigen Einfluß auf die Additionsrichtung des 1,3-Dipols im Sinne einer Verschiebung des Isomerenverhältnisses zugunsten der 2-Isloxazolin-4-carbonester. Einer Abnahme des 5-Carbonesters von 100 auf 93.4% in Tab. 1 entspricht eine solche von 62 auf 14% in Tab. 3. Trotz der größeren Spanne, die natürlich eine höhere Analysen-Genauigkeit erlaubt, ist der Effekt energetisch in ähnlicher Größenordnung. In der Acrylester-Reihe unterscheiden sich die Extreme um ≥ 1.0 kcal/mol im $\Delta\Delta G^\ddagger$ -Wert; hier sind es 1.3 kcal/mol.



Tab. 3. Cycloadditionen von Nitriloxiden an Crotonsäure-methylester

R-CNO R=	Methode	Temp.	% Ausb.	5-Carbon- ester Formel	Verhältnis	4-Carbon- ester Formel
H ¹¹⁾	A	5°C	36	40	62 : 38	47
HON=CH ¹¹⁾	A	5°C	31	41	45 : 55	48
CN	A	5°C	43	42	44.5 : 55.5	49
CH ₃	B	20–80°C	81	43	36 : 64	50
C ₆ H ₅ ⁸⁾	A	25°C	84	44	34 : 66	51
2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	C	80°C	97	45	27 : 73	52
(CH ₃) ₃ C	B	70–80°C	40	46	18 : 82	53
(CH ₃) ₃ C	A	5°C	82	46	14 : 86	53

¹⁸⁾ R. C. Cookson, T. A. Crabb, J. J. Frankel und J. Hudec, Tetrahedron Suppl. 6, 355 (1966)

Beim Vergleich der Nitriloxid-Sequenzen der Tab. 1 und 3 fällt lediglich die *tert*-Butyl-Verbindung aus dem Rahmen. Acrylester ergab mit **3** ausschließlich den 5-Carbonester; Crotonester lieferte dagegen mit **3** den geringsten Prozentsatz am 5-Carbonester.

Dickschichtchromatographisch getrennt wurden nur die Isomerenpaare **40/47**¹¹⁾, **43/50** und **44/51**⁸⁾. Die anderen Addukte wurden im Gemisch NMR-analysiert.

Die zusätzliche 4-Methylgruppe, um die sich die 5-Carbonester **40--46** von den Acrylester-Addukten **28--34** unterscheidet, verschiebt $\tau_{4,H}$ um rund 0.3 ppm nach tiefem und das Signal des *cis-vic.* 5-H um ca. 0.4 ppm nach hohem Feld (Tab. 4). Diese früher aus den Spektren zahlreicher 3-Phenyl-2-isoxazoline gemittelten Substituenteneinflüsse¹⁰⁾ bewähren sich auch in Gegenwart anderer 3-Substituenten und bieten eine sichere Basis für die Zuordnung. Ein weiteres Argument liegt natürlich in der zusätzlichen Quadruplett-Aufspaltung des 4-H-Signals durch das Methyl.

Bei den Isoxazolin-4-carbonestern aus Acrylsäureester waren die chemischen Verschiebungen des 4-H nur wenig größer als die der 5-Protonen. Der oben erwähnte Methyleinfluß sorgt bei den Crotonsäure-Addukten **47--53** für 0.9–1.3 ppm betragende Differenzen, wobei dem 4-H stets der höhere τ -Wert zukommt. Bei den Ester-methyl-Singulett um 6.20 fallen nur **51** und **52** aus dem Rahmen; der 3-Arylrest verschiebt hier das Signal von 4-CO₂CH₃ nach τ 6.36 bzw. 6.49.

Tab. 4. τ - und J -Werte (in Hz) der Crotonsäure-methylester-Addukte bei 60 MHz in CDCl₃ mit TMS als innerem Standard; d = Dublett, dd = Doppeldublett, dq = Dublett von Quadrupletts, m = Multiplett, qi = Quintuplett, s = Singulett

Formel	R	C-CH ₃	4-H	5-H	OCH ₃	$J_{4,5}$	$J_{3,4}$	J_{H,CH_3}
a. 4-Methyl-2-isoxazolin-5-carbonsäure-methylester								
40	H, d 2.85	d 8.68	m 6.40	d 5.45	6.18	6.2	1.8	7.2
41	HON=CH, s, 2.01	d 8.55	m 6.2	d 5.25	6.19	5.0	-	6.5
42	CN	d 8.53	qi 6.18	d 5.09	6.16	7.1	-	7.0
43	CH ₃ , d 8.03	d 8.67	m 6.58	d 5.44	6.20	7.0	1.0	7.2
44	C ₆ H ₅ , m 2.1–2.7	d 8.66	dq 5.99	d 5.23	6.20	4.2	-	7.1
45	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂ ^{a)}	d 8.82	~6.1	d 5.28	6.25	6.3	-	7.3
46	(CH ₃) ₃ C s 8.8	d 8.7	~6.5	d 5.45	6.23	4.2	-	6.7
b. 5-Methyl-2-isoxazolin-4-carbonsäure-methylester								
47	H, d 2.87	d 8.58	dd 6.25	dq 5.16	6.24	8.4	1.9	6.2
48	HON=CH, s 1.95	d 8.57	d 6.05	m 5.03	6.25	7.2	-	7.0
49	CN	d 8.49	d 5.94	dq 4.97	6.13	7.8	-	6.4
50	CH ₃ , d 7.96	d 8.60	dq 6.39	m 5.10	6.20	8.2	1.0	6.3
51	C ₆ H ₅ , m 2.1–2.7	d 8.61	d 5.86	qi 4.96	6.36	6.3	-	6.4
52	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂ ^{a)}	d 8.52	d 5.97	dq 4.83	6.49	8.6	-	6.2
53	(CH ₃) ₃ C s 8.80	d 8.70	d 6.32	qi 5.15	6.23	6.2	-	6.2

^{a)} 2 *m*-H s 3.12, 3 CH₃ s 7.78.

D. Zimtsäure-methylester

Der kristalline Ester wurde meist in Äther umgesetzt; Acetonitriloxid und Trimethylbenzonnitriloxid reagierten in der Schmelze des Dipolarophils. Die geringe Ausbeute bei der Dicyan-monoxid-Addition zeigt, daß sich die zweiphasige Arbeitsweise (S. 3347) hier nicht

bewährt. Aus den Adduktgemischen kristallisierte meist das Hauptprodukt. Häufig verzichteten wir auf die Abtrennung des Nebenprodukts und begnügten uns mit dessen NMR-Analyse im Gemisch.

Tab. 5. Cycloadditionen von Nitriloxiden an Zimtsäure-methylester

R-CNO R =	Methode	Temp.	% Ausb.	5-Carbon- ester Formel	Verhältnis	4-Carbon- ester Formel
HON=CH ¹¹⁾	A	25°C	33	54	~45 : ~55	61
2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	C	80°C	93	55	36 : 64	62
C ₆ H ₅ ⁸⁾	A	25°C	89	56	30 : 70	63
CH ₃	B	30–80°C	70	57	30 : 70	64
H ¹¹⁾	A	25°C	23	58	24 : 76	65
(CH ₃) ₃ C	A	25°C	75	59	22 : 78	66
CN	A	5°C	5	60	15 : 85	67

Bei allen Zimtsäureester-Addukten ist nunmehr der 4-Carbonester Hauptprodukt; der Anteil des 5-Carbonesters fällt in Tab. 5 von 45 auf 15%. Die $\Delta\Delta G^*$ -Werte der beiden Additionsrichtungen liegen zwischen 0.12 und 0.96 kcal/mol. Phenyl- und Estergruppe unterscheiden sich somit nicht sehr in ihrer orientierenden Kraft. Will man mit der Nitriloxid-Reihenfolge in Tab. 1 vergleichen, ist eher eine gegenläufige Tendenz hier festzustellen.

Tab. 6. τ - und J -Werte (in Hz) der Zimtsäure-methylester-Addukte bei 60 MHz in CDCl₃ mit TMS als innerem Standard

Formel	R	C ₆ H ₅	4-H	5-H	OCH ₃	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$
<i>a. 4-Phenyl-2-isoxazolin-5-carbonsäure-methylester</i>							
55	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂ ^{a)}	s 2.78	d 5.13	d 4.65	6.18	—	3.9
56	C ₆ H ₅ , m 2.2–2.9	s 2.69	d 5.08	d 4.91	6.17	—	4.1
57	CH ₃ , d 8.18	s 2.64	dq 5.48	d 5.13	6.22	1.0	5.8
58	H, d 2.75	s 2.63	dd 5.30	d 5.17	6.20	1.9	5.8
59	(CH ₃) ₃ C, s 8.93	s 2.65	d 5.40	d 5.21	6.22	—	3.0
60	CN	s 2.57	d 5.12	d 4.81	6.10	—	6.2
<i>b. 5-Phenyl-2-isoxazolin-4-carbonsäure-methylester</i>							
61	HON=CH ^{b)} , s 1.83	s 2.54	d 5.60	d 4.09	6.24	—	7.7
62	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂ ^{c)}	s 2.57	d 5.61	d 3.84	6.43	—	9.0
63	C ₆ H ₅ , m 2.1–2.8	s 2.61	d 5.51	d 4.01	6.34	—	6.2
64	CH ₃ , d 7.95	s 2.64	dq 6.02	d 4.13	6.20	1.0	8.3
65	H, d 2.75	s 2.63	dd 5.89	d 4.19	6.20	1.9	8.3
66	(CH ₃) ₃ C, s 8.78	s 2.65	d 6.00	d 4.22	6.20	—	6.5
67	CN	s 2.57	d 5.73	d 3.84	6.10	—	8.4

a) 2 *m*-H s 3.22, *p*-CH₃ s 7.75, 2 *o*-CH₃ s 7.97.

b) In (CD₃)₂SO als Lösungsmittel gemessen.

c) 2 *m*-H s 3.10, *p*-CH₃ 7.72, 2 *o*-CH₃ s 7.78.

Die Einführung des Phenyls in die Stellung 4 der Isoxazolin-5-carbonester der Tab. 2 entschirmt das 4-H um 1.3 ppm und ändert den τ -Wert des *cis*-ständigen 5-H nur wenig (Tab. 6). Dieser an 3-Phenylisoxazolinen abgeleiteten Regel¹⁰⁾ entsprechen auch die 5-Carbonester **55**–**60**, deren τ_{4-H} um -1.23 bis -1.45 ppm, verglichen mit den Verbindungen **28**–**34**, verschoben ist. Die Dubletts der Ringprotonen von **55**–**60** wurden als AB-Spektren ausgewertet. Das zusätzliche Splitting des 4-H durch 3-H oder 3-CH₃ verbürgt die Zuordnung. Ersatz des 5-H_B der 4-Carbonester **36**–**39** durch Phenyl hat entsprechende Konsequenzen; die Tieffeldverschiebung des 5-H um 1.23–1.36 ppm erzeugt AX-Spektren der Ringprotonen in den Addukten **61**–**67**. Auch hier löst 3-Aryl eine Verschiebung des 4-CO₂CH₃-Singulets nach hohem Feld aus.

Die *trans*-4,5-Kopplung der Ringprotonen ist innerhalb der Isomerenpaare beim 5-Carbonester um 2.1–5.1 Hz kleiner als beim 4-Carbonester, aber auch kleiner als bei den Crotonester-Addukten der Tab. 4. Da dieses Absinken bei den 5-Carbonestern **55** und **59** mit 3-Mesityl- bzw. 3-*tert*-Butyl-Rest am stärksten ist, halten wir eine von der Repulsion zwischen 4-Phenyl und 3-Substituent ausgelöste Deformation des planen Ringsystems für verantwortlich; dabei wird der Diederwinkel des 4-H und 5-H über 60° hinaus aufgeweitet.

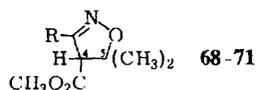
Eine zu 67% ablaufende Anlagerung des Acetonitriloxids an Äthyl-cinnamat fand sich schon beschrieben¹⁴⁾; jedoch fehlen die Konstitution betreffende Angaben.

E. 3,3-Dimethylacrylsäure-methylester

Dieser zweifach methylierte Acrylsäureester tritt mit Benzonitriloxid 1300mal langsamer zusammen als Acrylsäureester selbst¹⁾. Diese geringe dipolarophile Aktivität vereitelte die Anlagerung von Knallsäure und Dicyan-monoxid, die rascher polymerisieren, obwohl stets im Dipolarophil als Solvens gearbeitet wurde. Die Umsetzungen der Tab. 7 waren für unser Projekt insofern unergiebig, als sie innerhalb der NMR-Nachweisgrenze ausschließlich die 5,5-Dimethyl-2-isoxazolin-4-carbonester erbrachten.

Für die Konstitution **68**–**71** sprechen die hohen τ -Werte der OCH₃-Singulets von **70** und **71**, die den Einfluß des 3-Aryls auf die 4-Carbonester-Gruppe verraten, sowie die Quadruplett-Aufspaltung des 4-H von **68** infolge der Long range-Kopplung

Tab. 7. Cycloadditionen von Nitriloxiden an 3,3-Dimethylacrylsäure-methylester und NMR-Daten (60 MHz, CDCl₃) der Addukte



R – CNO R =	Methode	Temp.	2-Isoxazolin Formel % Ausb.	τ_{4-H}	τ_{OCH_3}	τ_{5-CH_3}
CH ₃ ^{a)}	B	135°C	68	65	q 6.30	6.23 8.50, 8.70
(CH ₃) ₃ C ^{b)}	A	5°C	69	84	s 6.43	6.23 8.58, 8.66
C ₆ H ₅ ⁸⁾	A	25°C	70	78	s 5.93	6.33 8.53
C ₆ H ₅ ⁸⁾	B	80°C	70	78		
2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂ ^{c)}	C	80°C	71	86	s 5.87	6.47 8.40, 8.57

a) d τ 7.98 mit $J_{3,4} = 1.0$ Hz.

b) s 8.79.

c) 2 *m*-H s 3.14, *p*-CH₃ s 7.77, 2 *o*-CH₃ s 7.65.

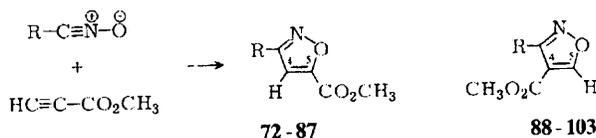
mit dem 3-Methyl. Außerdem würde das 5-H im Addukt der umgekehrten Orientierung einen um 1,0–1,5 ppm niedrigeren τ -Wert erwarten lassen, als für 4-H in **68–71** gefunden.

F. Propiolsäure-methylester

Wir zeigten, daß Benzonitriloxid beide Additionsrichtungen benutzt und den 3-Phenyl-5- und -4-isoxazolcarbonsäure-methylester im Verhältnis 72 : 28 liefert^{2,8)}. Angesichts der hohen dipolarophilen Aktivität des Methyl-propiolats und der Einfachheit der NMR-Analyse des Addukt-Gemischs erschien uns dieses Modell zum Vergleich des Orientierungsverhaltens der Nitriloxide besonders geeignet.

*Battaglia, Dondoni und Taddei*¹⁹⁾ beschrieben zwei Äthyl-propiolat-Addukte des 4-Chlorbenzonitriloxids. Da wir bei der Umsetzung von 16 Nitriloxiden mit Propiolsäure-methylester stets die beiden Isomeren nachwiesen (Tab. 8), darf man vermuten, daß bei den Cyclo-

Tab. 8. Cycloadditionen von Nitriloxiden an Propiolsäure-methylester



a) Strukturelle Variation des Nitriloxids in Äther als Solvens

R-CNO R =	Methode	Temp.	% Ausb.	5-Carbon- ester Formel	Verhältnis	4-Carbon- ester Formel
(CH ₃) ₃ C	A	5°C	95	72	91 : 9	88
H ¹¹⁾	A	5°C	52	73	84 : 16	89
C ₆ H ₅ ⁸⁾	A	5°C	98	74	72 : 28	90
4-O ₂ N-C ₆ H ₄	A	5°C	92	75	70 : 30	91
CH ₃	A	5°C	90	76	69 : 31	92
4-H ₃ C-C ₆ H ₄	A	5°C	91	77	69 : 31	93
3-O ₂ N-C ₆ H ₄	A	5°C	84	78	68 : 32	94
4-Cl-C ₆ H ₄	A	5°C	99	79	67 : 33	95
CN	A	5°C	78	80	66 : 34	96
9-Anthryl	C	25°C	100	81	65 : 35	97
2,4,6-(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂	C	25°C	100	82	64 : 36	98
4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	A	5°C	100	83	60 : 40	99
3,5-Cl ₂ -2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆	C	25°C	100	84	35 : 65	100
2,3,5,6-(CH ₃) ₄ C ₆ H	C	25°C	100	85	34 : 66	101
2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	C	25°C	97	86	28 : 72	102
4-N(CH ₃) ₂ -2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₂	C	25°C	100	87	22 : 78	103
b) Lösungsmittelabhängigkeit bei 2,4,6-Trimethylbenzonitriloxid (12)						
Solvens	Methode	Temp.	% Ausb.	Formel	Verhältnis	Formel
Cyclohexan	C	25°C	96.5	86	25 : 75	102
Äther	C	25°C	97	86	28 : 72	102
Methanol	C	25°C	97	86	44 : 56	102

¹⁹⁾ A. Battaglia, A. Dondoni und F. Taddei, J. Heterocycl. Chem. **7**, 721 (1970).

additionen einiger heterocyclischer Nitriloxide an Methyl-propiolat, die als einheitlich verlaufend charakterisiert wurden^{20, 21)}, die Orientierungsisomeren lediglich der Untersuchung entgingen.

Die Ordnung der Nitriloxide in der Tab. 8 nach fallendem Anteil an Isoxazol-5-carbonester entspricht im großen ganzen derjenigen, die bei der Addition an Acrylsäure-methylester (Tab. 1) beobachtet wurde, soweit dort die kleinere Zahl von nur 7 Nitriloxiden diesen Schluß zuläßt. Der Anteil an 5-Carbonester, der sich in Tab. 1 zwischen 93 und 100% zusammendrängte, erstreckt sich in Tab. 8 über den Bereich von 91–22%. Dies entspricht einem Gang des $\Delta\Delta G^\ddagger$ der konkurrierenden Additionsrichtungen k_5/k_4 von -1.3 bis $+0.75$ kcal/mol.

Die für fünf monosubstituierte Benzonitriloxide beobachteten $\log k_5/k_4$ erfüllen bei der Auftragung gegen *Hammetts* σ -Konstanten weder eine lineare noch überhaupt eine stetige Funktion. Auffallend ist aber, daß sowohl elektronen-anziehende als auch -liefernde Substituenten den 5-Carbonester-Anteil herabsetzen, verglichen mit Benzonitriloxid selbst. Auch bei der Variation von Kernsubstituenten im Dipolarophil hat man bei Nitriloxid-Addition ähnliches beobachtet; bei der Anlagerung an kernsubstituierte Styrole^{1, 22)} und Phenylacetylene²³⁾ reagierten die Grundkörper am langsamsten.

Auch bei den polysubstituierten Benzonitriloxiden der Tab. 8 gilt, daß elektronen-liefernde Substituenten den 5-Carbonester-Anteil vermindern. 2,4,6-Trimethyl- sowie 2,6-Dimethyl-4-dimethylaminobenzonitriloxid ergeben 72 bzw. 78% des Isoxazol-4-carbonesters.

Bemerkenswert erscheint die am Beispiel des Trimethylbenzonitriloxids (**12**) konstatierte Lösungsmittelabhängigkeit (Tab. 8b); die Isomerenverhältnisse in drei Solventien deuten einen mit zunehmender Polarität steigenden 5-Carbonester-Anteil an. Die Beziehung bedarf weiterer Untersuchung, zumal über die Lösungsmittelabhängigkeit der Additionskonstanten der Nitriloxide wenig bekannt ist. Die Anlagerung von **14** an *N*-Sulfinylanilin ist in Tetrachlorkohlenstoff 1.1–1.7 mal rascher als in Chlorbenzol²⁴⁾; die Additionskonstanten von **12** an Thiobenzophenon in 5 Lösungsmitteln unterscheiden sich bis 5.5fach, lassen aber keine Beziehung zur Polarität erkennen²⁵⁾.

Die Strukturzuordnung der Propiolsäureester-Addukte aus den NMR-Spektren war besonders einfach. An den unabhängig gesicherten Benzonitriloxid-Addukten **74** und **90**⁸⁾ konstatierte man τ -Werte des 4-H und 5-H von 2.79 bzw. 1.05. Auch die anderen Paare von Isoxazol-5- und -4-carbonestern zeigen $\Delta\tau(4\text{-H minus } 5\text{-H}) = 1.51\text{--}2.21$ ppm, vor allem durch die Nachbarschaft des entschirmenden Ringsauerstoffs hervorgerufen (Tab. 9). Elektronen-anziehende 3-Substituenten verschieben die Singulets von 4-H und 5-H nach tiefem Feld, das 5-H in der 3-*m*-Nitrophenyl-Verbindung **94** bis τ 0.15.

²⁰⁾ T. Sasaki und T. Yoshioka, Bull. Chem. Soc. Japan **40**, 2604 (1967).

²¹⁾ Y. Iwakura, K. Uno, S. Shiraishi und T. Hongu, Bull. Chem. Soc. Japan **41**, 2954 (1968).

²²⁾ A. Battaglia und A. Dondoni, Ric. Sci. **38**, 201 (1968) [C. A. **69**, 67277 (1968)].

²³⁾ P. Beltrame, P. Sartirana und C. Vintani, J. Chem. Soc. **B** **1971**, 814.

²⁴⁾ P. Beltrame und C. Vintani, J. Chem. Soc. **B** **1970**, 873.

²⁵⁾ A. Battaglia, A. Dondoni, C. Maccagni und G. Mazzanti, J. Chem. Soc. **B** **1971**, 2096.

Tab. 9. NMR-Spektroskopische Daten der Propiolsäure-methylester-Addukte bei 60 MHz in CDCl₃ mit TMS als innerem Standard; alle Signale Singulett, wenn nicht anders vermerkt

R	Isoxazol-5-carbonester			Isoxazol-4-carbonester		
	Formel	4-H	5-CO ₂ CH ₃	Formel	5-H	4-CO ₂ CH ₃
(CH ₃) ₃ C, 8.69 bzw. 8.62	72	3.08	6.02	88	1.05	6.14
H, d 1.47 (1.8 Hz) bzw. 1.30	73	2.93	5.98	89	0.85	6.09
C ₆ H ₅	74	2.79	6.05	90	1.05	6.25
4-O ₂ N—C ₆ H ₄	75	1.68 ^{a)}	6.04 ^{b)}	91	0.17 ^{a)}	6.17 ^{b)}
CH ₃ , 7.62 bzw. 7.50	76	3.19	6.04	92	1.10	6.13
4-H ₃ C—C ₆ H ₄ , <i>p</i> -CH ₃ 7.66	77	2.82	6.06	93	1.01	6.22
3-O ₂ N—C ₆ H ₄	78	1.83 ^{a)}	6.02 ^{b)}	94	0.15 ^{a)}	6.16 ^{b)}
4-Cl—C ₆ H ₄	79	2.76	6.00	95	0.97	6.14
CN	80	2.61	5.93	96	0.72	6.00
9-Anthryl, 10-H 1.50	81	2.84	6.04	97	0.77	6.63
2,4,6-(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂ ^{c)}	82	2.91	6.04	98	1.03	d)
4-CH ₃ O—C ₆ H ₄ , OCH ₃ 6.17	83	2.80	6.05	99	1.01	6.17
3,5-Cl ₂ -2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ ^{e)}	84	3.09	6.00	100	0.88	6.27
2,3,5,6-(CH ₃) ₄ C ₆ H ^{f)}	85	3.13	6.03	101	0.96	6.31
2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂ ^{g)}	86	3.12	6.10	102	1.00	6.34
4-N(CH ₃) ₂ -2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₂ ^{h)}	87	3.10	6.06	103	0.98	6.30

^{a)} Aus Löslichkeitsgründen in DMSO.

^{b)} In Nitrobenzol bei 120°C.

^{c)} In **82** und **98** 2 *m*-H 3.79, OCH₃ bei 6.16, 6.23, 6.28.

^{d)} Verdeckt unter arom. OCH₃.

^{e)} In **84** (100) *p*-CH₃ 7.43 (7.43), 2 *o*-CH₃ 7.84 (7.90).

^{f)} In **85** (101) *p*-H 2.95 (2.95), 2 *m*-CH₃ 7.75 (7.75), 2 *o*-CH₃ 8.02 (8.07).

^{g)} In **86** (102) 2 *m*-H 3.09 (3.09), *p*-CH₃ 7.71 (7.71), 2 *o*-CH₃ 7.89 (7.95).

^{h)} In **87** (103) N(CH₃)₂ 7.08 (7.08), 2 *m*-H 3.32 (3.32), 2 *o*-CH₃ 7.85 (7.95).

Bei den Isoxazol-carbonestern, die in 3-Position Wasserstoff, Alkyl oder Cyan tragen, absorbiert die 5-Esterguppe, wohl unter dem Einfluß des Ringsauerstoffs, bei um 0.07–0.12 ppm tieferem Feld als das 4-Estermethyl. Arylreste in 3-Stellung lösen die bekannte¹⁰⁾ und häufig zur Strukturermittlung benutzte^{8,10)} Hochfeldverschiebung der 4-Estermethyl-Gruppe aus, während das 5-CO₂CH₃ davon unberührt bleibt. Beim 3-(9-Anthryl)-4-isoxazolcarbonsäure-methylester (**97**) erreicht das OCH₃-Singulett den ungewöhnlich hohen τ -Wert 6.63 und $\Delta\tau$ (**97**–**81**) = 0.59 ppm. Die quantitative NMR-Analyse der Isomergemische gründete sich auf den Flächenvergleich der Estermethyl-Singulett; nur wo aromatische Methoxylgruppen störten (**82/98**, **83/99**), griff man auf die Ringprotonen-Singulett zurück.

G. Diskussion der Regioselektivität

Der stärkste Eindruck beim Überblicken der Tab. 1, 3, 5 und 8 ist der, daß die Orientierung vom elektronischen System des Nitriloxids geprägt und erst in zweiter Linie vom Substituenten beeinflusst wird. Es gelingt nicht befriedigend, die Substituenteneinflüsse *in toto* aus dem Zusammenspiel der früher diskutierten Effekte, d. s. im wesentlichen Stabilisierung von Partialladungen im Übergangszustand und sterische Hinderung^{9,26)}, herzuleiten. Das Instrumentarium der Mesomerielehre reicht zur Lösung des Orientierungsproblems bei Mehrzentren-Cycloadditionen nicht aus.

²⁶⁾ R. Huisgen, Angew. Chem. **75**, 742 (1963); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **2**, 633 (1963).

Es ist zu hoffen, daß die MO-Störungstheorie — auf die erfolgreichen Ansätze von Houk et al.⁶⁾ wurde schon hingewiesen — den Schlüssel zum Verständnis bieten wird. Eine detaillierte Diskussion der Resultate im Rahmen der Gl. (1) — die Symbole sind die in der vorstehenden Mitteil. benutzten — erscheint erst lohnend, wenn die Atomorbital-Koeffizienten von HOMO und LUMO der Dipolarophile besser bekannt sind und man mehr über den Einfluß von Substituenten auf die terminalen Eigenvektoren des Nitriloxid-Systems weiß. Dann allerdings dürften die ermittelten Regioselektivitäten einen wertvollen Prüfstein bieten.

$$\Delta E = \frac{[c_1c'_a \gamma_{1a} + c_3c'_b \gamma_{3b}]^2}{E_I} + \frac{[c'_1c_a \gamma_{1a} + c'_3c_b \gamma_{3b}]^2}{E_{II}} \quad (1)$$

Tab. 10. Atomorbital-Koeffizienten und Orbitalenergien (in eV) von HOMO und LUMO einiger Nitriloxide, mit CDNO/2 von Houk et al.⁶⁾ berechnet

R—C≡N [⊕] —O [⊖] R = (Formel)	Energie	HOMO (ψ_2)			LUMO (ψ_3)			
		c_C	c_N	c_O	Energie	c_C	c_N	c_O
H (1)	-12.9	0.56	0.21	-0.80	+4.1	0.68	-0.67	0.30
CH ₃ (2)	-12.0	0.52	0.26	-0.76	+4.1	0.60	-0.63	0.28
C ₆ H ₅ (6)	-11.0	0.44	0.31	-0.60	+2.2	0.33	-0.48	0.25
4-Cl—C ₆ H ₄ (8)	-11.5	0.39	0.24	-0.64	+1.4	0.20	-0.32	0.19

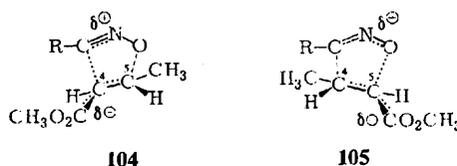
Nur wenige Phänomene seien herausgegriffen und im Lichte der Daten der Tab. 10 qualitativ diskutiert. Formonitriloxid liefert mit Acrylsäureester nur noch den 2-Isoxazolin-5-carbonester und auch mit Crotonsäure- und Propiolsäure-ester — in letzterem Fall nur noch von 3 übertroffen — den höchsten Anteil am 5-Carbonester. Die Spreizung der Orbitalenergien, verglichen mit Benzonitriloxid, sollte kleineres ΔE in Gl. (1) und damit geringere Additionsbereitschaft zur Folge haben. Es ist besonders das schon bei Benzonitriloxid kleinere erste Glied der Gl. (1), das unter der Abstandvergrößerung $\psi_2-\psi_B$ leidet und in seinem die Bildung des 4-Carbonesters fördernden Einfluß weiter vermindert wird⁶⁾. Daher ist die 4-Carbonester-Bildung aus 1 und Methylacrylat nicht mehr nachweisbar und bei Methylcrotonat und -propiolat infolge niedrigeren ψ_B -Energiespiegels kleiner (38 bzw. 16%) als bei 6 (66 bzw. 28%). Daß allein Zimtsäureester mit 1 einen besonders hohen 4-Carbonester-Anteil ergibt (76% in Tab. 5) — schon S. 3353 wurde die Gegenläufigkeit der Koeffizienten-Größen in α - und β -Stellung in ψ_A des Zimtsäureesters, verglichen mit Acrylsäureester, nahe.

Acetonitriloxid (2) und Benzonitriloxid (6) beschreiten die zum 5- und 4-Carbonester führenden Additionsrichtungen bei allen vier α,β -ungesättigten Carbonestern in praktisch gleichen Verhältnissen. Die Unterschiede in Orbitalenergien und Eigenvektoren (Tab. 10) lassen eine Kompensation von dirigierenden Effekten erwarten, jedoch ist deren Erörterung erst fruchtbar, wenn die Energieabstände $\psi_3-\psi_A$ und $\psi_2-\psi_B$ zahlenmäßig bekannt sind.

Auf die Bedeutung *sterischer Faktoren*, insbesondere bei höhersubstituierten Äthylenen als Dipolarophile, wurde schon in der vorstehenden Mitteil.¹⁾ hingewiesen. Sterische und elektronische Effekte beim Zustandekommen der Verhältnisse 5-Car-

bonester/4-Carbonester zu separieren, wird erst möglich, wenn die Kenntnis der ΔE -Werte der Gl. (1) quantitative Vergleiche der elektronischen Orientierungskräfte gestattet. Wir wollen uns hier auf den Vergleich von Acetonitriloxid (2) und Pivalonitriloxid (3) beschränken in der Annahme, daß sich Orbitalenergien und Eigenvektoren des Nitriloxids beim Übergang von der Methyl- zur *tert*-Butyl-Gruppe nicht wesentlich ändern. Lassen sich die Unterschiede der mit 2 und 3 beobachteten Isomerenverhältnisse mit dem größeren Raumannspruch von 3 deuten? Daß 3 mit Acrylsäureester gar keinen 4-Carbonester (Tab. 1) und mit Propiolsäureester den geringsten 4-Ester-Anteil unter 16 Nitriloxiden (Tab. 8) liefert, könnte in der Tat eine Folge des größeren *van der Waals*-Radius der *tert*-Butyl-Gruppe sein.

Mit Crotonsäure- und Zimtsäureester (Tab. 3 und 5) liefert dagegen 3 einen größeren 4-Carbonester-Prozentsatz als 2 (86 *versus* 64%, 78 *versus* 70%). Insbesondere beim Crotonsäureester fällt es schwer, der Methylgruppe einen höheren Raumannspruch zuzuweisen als der Estergruppe. Ein anderes Phänomen bedarf der Berücksichtigung. Die früher von uns^{9,26)} postulierte Ungleichheit der Schließung der beiden neuen σ -Bindungen im Übergangszustand findet bei der störungstheoretischen Behandlung⁶⁾ im Rahmen der Gl. (1) in der unterschiedlichen Größe von c'_1c_a und c'_3c_b sein Gegenstück; die Überlappung der Atomorbitale mit den größten Koeffizienten führt zu stärkerer Entwicklung der neuen σ -Bindung im Übergangszustand. Unterschieden der Bindungsstärke entsprechen solche des Bindungsabstandes. Die Übergangszustände 104 und 105 der Crotonsäureester-Anlagerung lassen für die Carbonestergruppe in 104 aufgrund des größeren Abstandes eine geringere störende Wechselwirkung mit dem Rest R erwarten als für die Methylgruppe in 105.



Auch bei den Abkömmlingen der 2,4,6-Trimethylbenzoesäure sind sterische Behinderungen notorisch²⁷⁾. Die geringe Neigung des 2,4,6-Trimethylbenzonitriloxids (12) zur Furoxan-Bildung, verglichen mit 6, ist wohl diesem *ortho*-Effekt zuzuschreiben²⁸⁾. Jedoch sind die Additionskonstanten von 12 und dem pentasubstituierten Benzonitriloxid 14 an Phenylacetylen (CCl₄, 25°C) nur 6.8 bzw. 6.5mal kleiner als die des Benzonitriloxids selbst^{22,23,29)}. Hier muß eine elektronische Kompensation des adversen sterischen Effekts vorliegen! Die elektronenliefernden Methylgruppen heben die Orbitalenergien beim Übergang von 6 zu 12 an und vermindern die HOMO-LUMO-Distanz; über die verringerten E_I und E_{II} kommt das einer Vergrößerung von ΔE in Gl. (1) gleich. Andererseits darf man vermuten, daß sich der Mesitylrest von 12 im Zwei-Ebenen-Orientierungskomplex^{9,26)} der Cycloaddition *in der Ebene*

²⁷⁾ M. S. Newman, J. Amer. Chem. Soc. 63, 2431 (1941); Steric Effects in Organic Chemistry, S. 218, John Wiley and Sons, New York und London 1956.

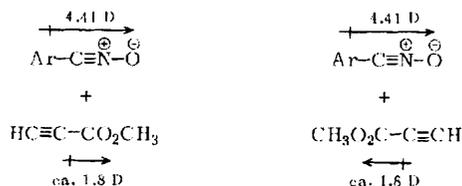
²⁸⁾ C. Grundmann, H.-D. Frommelt, K. Flory und S. K. Datta, J. Org. Chem. 33, 1464 (1968).

²⁹⁾ A. Dondoni, Tetrahedron Lett. 1967, 2397.

anordnet, was zu geringerer Behinderung führt als die Vertikallage. Außerdem wirkt sich dieser sterische Zwang am sp-hybridisierten Nitriloxid-Kohlenstoff weniger aus als in der Trimethylbenzoesäure.

Im System **12** + Propiolsäureester hat der im Vergleich zu **6** verminderte Energieunterschied $\psi_2 - \psi_B$ eine erhöhte Wechselwirkung zur Folge. Das in der Größe zunehmende erste Glied der Gl. (1) begünstigt wegen des großen O-Koeffizienten in ψ_2 die Bildung des 4-Carbonesters (vgl. die Abb. 4 der vorstehenden Mittel.). Die sterische Desaktivierung des Weges zum 4-Carbonester wird somit durch eine elektronische Aktivierung überkompensiert. 2,4,6-Trimethylbenzonitriloxid befindet sich daher in den Tab. 1, 3 und 8 unter den Nitriloxiden, die den höchsten Anteil an 4-Carbonestern liefern; wieder deutet die Gegenläufigkeit bei Zimtsäureester (Tab. 5) auf dessen Koeffizienten-Umkehr.

Die Einführung von Substituenten in den Phenylrest von **6** ändert Orbitalenergien und Atomorbital-Koeffizienten. Das quantitative Zusammenspiel beider Phänomene läßt sich erst nach dem Vorliegen von Zahlenwerten ermessen. Die Ordnung der sechzehn Nitriloxide in Tab. 8a ist daher nicht rein diejenige nach steigender Donor-Aktivität von R. Andere Einflüsse überlagern sich diesem Trend.



Die überraschende Lösungsmittelabhängigkeit im System **12** + Propiolsäuremethylester — der Anteil des 5-Carbonesters steigt beim Übergang von Cyclohexan zu Methanol von 25 auf 44% (Tab. 8b) — hängt vielleicht mit der unterschiedlichen Polarität der Orientierungskomplexe bzw. Übergangszustände der beiden Additionsrichtungen zusammen, ein Phänomen, auf das jüngst auch von anderer Seite hingewiesen wurde³⁰). Bei der Anlagerung zum 5-Carbonester addieren sich die Dipolmomente der Komponenten im Orientierungskomplex mehr oder weniger, wie vorstehend schematisch gezeigt. Dagegen teilkompensieren sich die elektrischen Momente bei der Addition zum 4-Carbonester; auch den Addukten, also den Isoxazolcarbonestern, kommen wahrscheinlich noch unterschiedliche Dipolmomente zu. Da die Dielektrizitätskonstante im Nenner des Ausdrucks für die elektrostatische Energie der Dipol-Dipol-Wechselwirkung auftritt, ist es verständlich, daß der Prozentsatz des 5-Carbonesters mit steigender Dielektrizitätskonstante des Solvens zunimmt. In der Folge Cyclohexan, Äther, Methanol wird der Widerstand gegen die elektrostatisch ungünstige Bildung des 5-Carbonesters vermindert.

³⁰) R. A. Firestone, J. Org. Chem. 37, 2181 (1972). Der amerikanische Autor vergaß lediglich den Einfluß der Dielektrizitätskonstante des Solvens zu berücksichtigen, die auch dann wichtig ist, wenn sich die Lösungsmittelmoleküle nicht *zwischen* denen der Reaktionspartner befindet. Desgleichen sind die Energiewerte für die Abstoßung von Dipolmolekülen mit parallel gerichteten Momenten nicht ernst zu nehmen; Dipolmoleküle beeinflussen sich bei der Annäherung, und das elektrostatische Modell versagt, wenn der Abstand auf den der *van der Waals*-Radien vermindert wird.

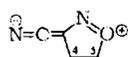
H. Einfluß 3-ständiger Substituenten auf die Kernresonanzspektren von 2-Isoxazolinen

Die erstmalige Darstellung einer größeren Zahl von in 3-Position unsubstituierten 2-Isoxazolinen¹¹⁾ machte es möglich, den Einfluß von 3-Substituenten auf die chemischen Verschiebungen der Ringprotonen in 4- und 5-Stellung zu studieren. Eine Untersuchung der Einflüsse von 4- und 5-ständigen Substituenten auf diese Ringprotonen in 3-Phenyl-2-isoxazolin¹⁰⁾ wird damit ergänzt. Für den Vergleich mit den Formonitriloxid-Addukten standen bei vier Nitriloxiden jeweils fünf Addukte, bei Benzonitriloxid neun Addukte zur Verfügung. Die Auswertung erfolgte nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate.

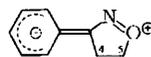
Tab. 11. Einflüsse von 3-Substituenten (in $\Delta\tau$) auf die chemischen Verschiebungen 4- und 5-ständiger Protonen von 2-Isoxazolin in CDCl_3 bei 60 MHz mit TMS als innerem Standard

Substituent in 3-Stellung	Protonen in	
	4-Stellung	5-Stellung
Methyl	$+0.14 \pm 0.02$	$+0.03 \pm 0.02$
<i>tert</i> -Butyl	$+0.09 \pm 0.02$	$+0.02 \pm 0.01$
Phenyl	-0.38 ± 0.03	-0.22 ± 0.02
Mesityl	-0.21 ± 0.05	-0.30 ± 0.05
Cyan	-0.24 ± 0.03	-0.36 ± 0.01

Die magnetische Anisotropie der Substituenten ist für ihre richtungsabhängige Wirkung auf die chemische Verschiebung von Nachbarprotonen verantwortlich. Der 3-Substituent befindet sich an einem trigonalen, sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatom. Unter der Voraussetzung einer planen Ringstruktur beträgt der Diederwinkel zwischen dem 4-H und dem 3-Substituenten 60° , zwischen dem 4-H und *cis*- bzw. *trans*-5-Substituenten dagegen 0° bzw. 120° . *cis*- und *trans*-5-Methyl lösen eine Verschiebung des 4-H in 3-Phenyl-2-isoxazolin um $\Delta\tau = +0.25$ bzw. -0.13 ppm aus. Der Einfluß des 3-Methyls (Tab. 11) liegt mit $+0.14$ — der Winkelbeziehung entsprechend — dazwischen. Das gilt auch für den Einfluß von 3-Phenyl auf das 4-H mit -0.38 ; *cis*- und *trans*-5-Phenyl verschieben den τ -Wert des 4-H um -0.20 bzw. -0.54 .



106



107

Überraschend ist der starke entschirmende Einfluß von Arylresten oder Cyan in 3-Stellung auf das 5-Proton (Tab. 11), der möglicherweise über die Heteroatome und nicht über das gesättigte C-4 übertragen wird. Die mesomeren Grenzformeln **106** und **107** würden dies mit der erhöhten Elektronegativität des Oxonium-Sauerstoffs symbolisieren.

Die Tabellen 2, 4 und 6 bekunden eine Abhängigkeit des $J_{4,5}$ von der Natur des 3-Substituenten; früher wurde der noch größere Einfluß von 4- und 5-Substituenten betont¹⁰⁾. Wir vermuten, daß der Isoxazolin-Ring nicht dem starr-ebenen Modell

entspricht, sondern noch eine gewisse Flexibilität besitzt. In Abhängigkeit vom Raumanspruch der Substituenten dürfte der Diederwinkel zwischen *cis*- und *trans*-4,5-Protonen von den oben genannten Idealwerten abweichen, was in bekannter Weise $J_{4,5}$ beeinflusst.

Die schon oben erwähnte weittragende Kopplung des 3-Methyls mit dem 4-H in 2-Isoxazolinen entspricht derjenigen zwischen den Methylgruppen des Acetons und Aceton-oxims (0.54 Hz)³¹⁾.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für freundliche Förderung. Die Mikroanalysen führten Herr H. Schulz und Frau M. Schwarz aus, während Herr H. Huber, Frau R. Kopp und Frau R. Rose die NMR-Spektren aufnahmen. Herrn Dipl.-Chem. H. W. Häring schulden wir Dank für die Ausführung einiger Versuche.

Experimenteller Teil

3-Methyl-2-isoxazoline als Addukte des Acetonitriloxids (2)

5-Carbonsäure-methylester 32 und *4-Carbonsäure-methylester 37*: Die nachstehende Arbeitsweise erbringt bessere Ausbeuten als die beschriebene¹⁵⁾. 4.50 g (60.0 mmol) Nitroäthan (26) und 14.3 g (120 mmol) Phenylisocyanat löste man in 30 ml Acrylsäure-methylester und fügte 10 Tropfen Triäthylamin zu. Man ließ 1 h unter Wasserkühlung reagieren und erhitzte 1 weitere h auf 60°C. Man verdünnte dann mit Benzol und saugte vom Diphenylharnstoff (11.2 g, 88%) ab. Nach Abdampfen des Äthers und des überschüss. Dipolarophils destillierte man bei 90–110°C (Bad)/0.05 Torr 7.38 g (86%) 32 und 37 als gelbe Flüssigkeit; Bachmann und Storm¹⁵⁾ erhielten 46.62% (!) und erkannten das Produkt nicht als Isomerenmisch. Das Isomerenverhältnis bestimmte man mit analyt. Gaschromatographie (Siliconöl XE-60 auf Kieselgur, 4.5 m, 208°C, 2.5 at H₂) unter der Annahme des Flächenfaktors 1.0; die Retentionszeiten von 37 und 32 betragen 2.0 bzw. 2.9 min. 4 g Adduktgemisch adsorbierte man aus Benzol an 500 g Florisil und eluierte mit Benzol/Essigester (1:1). Dabei gelang die Anreicherung von 37 auf 50% in der ersten Fraktion. Mit präparativer Gaschromatographie (Siliconöl XE-60 auf Kieselgur, 6 m, 180°C, 5 at H₂) erhielt man die isomeren Carbonsäureester als farblose Flüssigkeiten mit Sdp. 124°C/12 Torr (Lit.¹⁵⁾ 78°C/0.8 Torr).

NMR (CDCl₃): Tab. 2. Im Spektrum von 32 ohne Solvens erscheinen statt des Doppelquadrupletts bei τ 6.75 acht Quadrupletts, aus denen mittels einer Subspektrenanalyse³²⁾ die in Tab. 2 angegebenen Kopplungskonstanten erhalten wurden. – IR (Film) von 37: C=O 1735; C=N (schw) 1615; C–O 1206, 1175; N–O (?) 868 cm⁻¹.

C₆H₉NO₃ (143.1) Ber. C 50.34 H 6.34 N 9.79
 Gef. C 50.61 H 6.53 N 9.65 für 32
 Gef. C 50.85 H 6.56 N 9.30 für 37
 Mol.-Masse von 37: 148.5 (osmometr. in Benzol)

4-Methyl-5-carbonsäure-methylester 43 und *5-Methyl-4-carbonsäure-methylester 50*: 4.50 g (60 mmol) 26 und 13.3 g (112 mmol) Phenylisocyanat in 30 ml Crotonsäure-methylester bewahrte man nach Zusatz von 10 Tropfen Triäthylamin 1 Tag bei Raumtemp. auf und erhitzte 1 h auf 80°C. Wie oben verdünnte man mit Benzol, saugte von 10.5 g (88%) Diphenyl-

³¹⁾ J. R. Holmes und D. Kivelson, J. Amer. Chem. Soc. **83**, 2959 (1961).

³²⁾ R. A. Hoffmann, S. Forsén und B. Gestblom in NMR Grundlagen und Fortschritte (Herausgeber P. Diehl, E. Fluck und R. Kosfeld), Bd. 5, S. 65, Springer-Verlag, Berlin 1971.

harnstoff ab und destillierte die Addukte bei 60–70°C (Bad)/0.001 Torr: 7.17 g (81%). Schichtchromatographie an 2 mm Kieselgel (Merck PF₂₅₄₊₃₆₆), mit Benzol/Essigester (100:3) 2mal entwickelt und mit Methylenchlorid eluiert, ermöglichte eine Anreicherung der farblosen flüssigen Addukte **43** und **50**, wobei die wechselseitige Verunreinigung noch 10% betrug.

C₇H₁₁NO₃ (157.2) Ber. C 53.49 H 7.05 N 8.91
 Gef. C 53.90 H 7.37 N 8.75 für **43**
 Gef. C 52.99 H 7.25 N 8.80 für **50**

4-Phenyl-5-carbonsäure-methylester 57 und **5-Phenyl-4-carbonsäure-methylester 64**: Die Lösung von 2.25 g (30.0 mmol) **26** und 7.15 g (60.0 mmol) Phenylisocyanat in 20 g geschmolzenem Zimtsäure-methylester (Schmp. 33°C) erwärmte man mit 7 Tropfen Triäthylamin 1 h auf 30°C und 2 h auf 80°C. Nach Entfernen des Diphenylharnstoffs ging unter 0.001 Torr bei 70–100°C (Bad) überschüss. Zimtester und bei 120–130°C (Bad) 4.57 g (70%) **57** + **64** als gelbes Öl über, das nach erneuter Destillation farblos war.

C₁₂H₁₃NO₃ (219.2) Ber. C 65.74 H 5.98 N 6.39 Gef. C 65.35 H 5.82 N 6.13

5,5-Dimethyl-4-carbonsäure-methylester 68: Die Lösung von 30 mmol **26** und 60 mmol Phenylisocyanat in 40 ml 3,3-Dimethylacrylsäure-methylester erhitze sich nach Zusatz von wenig Triäthylamin zum Sieden; anschließend kochte man 1 h unter Rückfluß; 5.17 g (81%) Diphenylharnstoff. Bei 80–90°C (Bad)/0.001 Torr gingen 3.33 g eines Gemisches aus **68** und Dimethylfuroxan als gelbe Flüssigkeit über, die laut NMR-Spektrum 3.06 g (65%) **68** enthielt. Durch wiederholtes Destillieren erhielt man reines **68** als farblose Flüssigkeit.

C₈H₁₃NO₃ (171.2) Ber. C 56.12 H 7.65 N 8.18 Gef. C 56.12 H 7.75 N 7.78

3-tert-Butyl-2-isoxazoline aus Pivalonitriloxid (3)

5-Carbonsäure-methylester 29: 5.46 g (40.3 mmol) Trimethylacetohydroximoylchlorid³³⁾ (**19**) löste man in 30 ml Acrylsäure-methylester. Unter Eiskühlung und Rühren tropfte man in 1 h 8 ml (58 mmol) Triäthylamin in 40 ml Äther zu. Dann wurde mit Wasser ausgeschüttelt, Solvens und überschüss. Dipolarophil wurden abgezogen und der Rückstand wurde bei 90–110°C (Bad)/0.001 Torr destilliert: 7.05 g (95%) **29** als blaßviolette Flüssigkeit, die nach weiterer Destillation bei 132°C/12 Torr farblos war.

IR (Film): C=O 1740, C=N (schw) 1610, C–O 1211, 1256; N–O (?) 869 cm⁻¹. – NMR (ohne Solvens): Statt des τ = 5.00 für 5-H (CDCl₃, Tab. 2) erscheinen 6 Linien und für 4-H bei 6.72 deren acht. Teilspektrenanalyse gab die J-Werte der Tab. 2.

C₉H₁₅NO₃ (185.2) Ber. C 58.36 H 8.16 N 7.56 Gef. C 58.93 H 8.35 N 7.53

4-Methyl-5-carbonsäure-methylester 46 und **5-Methyl-4-carbonsäure-methylester 53**

a) 4.00 ml (29 mmol) Triäthylamin in 20 ml Äther rührte man in 1 h in 2.73 g (20.1 mmol) **19** in 20 ml Crotonsäure-methylester ein. Bei 80–90°C (Bad)/0.001 Torr gingen 3.30 g (82%) farblose Flüssigkeit über.

C₁₀H₁₇NO₃ (199.2) Ber. C 60.28 H 8.60 N 7.03 Gef. C 60.46 H 8.85 N 6.74

b) 1.17 g (10.0 mmol) Nitroneopentan³⁴⁾ (**27**) wurden mit 2.38 g (20.0 mmol) Phenylisocyanat, 20 ml Crotonsäure-methylester und 5 Tropfen Triäthylamin 3 h auf 70–80°C erwärmt. Man saugte nach Abkühlen vom Diphenylharnstoff ab. Überschüss. Crotonester verdampfte man i. Vak.; bei 80–110°C (Bad)/0.001 Torr gingen 0.99 g einer gelben Flüssigkeit über, die laut NMR-Spektren etwa 0.80 g (40%) **46** und **53** enthielt.

4-Phenyl-5-carbonsäure-methylester 59 und **5-Phenyl-4-carbonsäure-methylester 66**: Der Lösung von 2.73 g (20.0 mmol) **19** und 13.0 g (80 mmol) Zimtsäure-methylester in 50 ml absol.

³³⁾ G. Zinner und H. Günther, Chem. Ber. **98**, 1353 (1965).

³⁴⁾ G. D. Buckley und E. Ellery, J. Chem. Soc. **1947**, 1497.

Äther tropfte man unter Rühren in 1 h 4.0 ml (29 mmol) Triäthylamin in 20 ml Äther zu. Nach 30 min arbeitete man wie üblich auf. Bei 120–140°C (Bad)/0.001 Torr gingen 3.89 g (75%) **59** und **66** als farblose Flüssigkeit über, die zu Kristallen vom Schmp. 40–55°C erstarrte. Umlösen aus Methanol führte zu langen Nadeln vom Schmp. 60–63°C, die laut NMR-Spektrum hauptsächlich aus **66** bestanden. Das Isomerenverhältnis wurde aus dem homogenisierten Rohaddukt bestimmt.

$C_{15}H_{19}NO_3$ (261.3) Ber. C 68.94 H 7.33 N 5.36 Gef. C 68.97 H 7.45 N 5.07

5,5-Dimethyl-4-carbonsäure-methylester **69**: Aus 20.0 mmol **19** in 21 ml 3,3-Dimethylacrylsäure-methylester gelangte man nach Zutropfen von 29 mmol Triäthylamin in 20 ml Äther in 1 h und üblicher Aufarbeitung zu 3.60 g (84%) farbloser Flüssigkeit vom Sdp. 65–80°C (Bad)/0.001 Torr.

$C_{11}H_{19}NO_3$ (213.3) Ber. C 61.94 H 8.98 N 6.57 Gef. C 61.95 H 9.06 N 6.58

3-Cyan-2-isoxazoline aus Dicyan-monoxid (4)

5-Carbonsäure-methylester **30**: In die eisgekühlte Lösung von 2.65 g (25.3 mmol) Cyanformhydroximoylchlorid³⁵⁾ (**20**) in 30 ml Acrylsäure-methylester rührte man in 30 min 50 ml wäbr. N Na_2CO_3 (25 mmol) ein. Nach Ausäthern der wäbr. Phase und Waschen der Ätherlösung mit Wasser destillierten bei 80–100°C (Bad)/0.001 Torr 2.80 g (72%) gelbes Öl über, das nach mehrfachem Destillieren farblos war. Das NMR-Spektrum in $CDCl_3$ wies bei größter Verstärkung bei τ 4.8–5.8 Signale auf, die wir versuchsweise einer 1–2proz. Verunreinigung durch den isomeren 4-Carbonester **35** zuschreiben.

IR (Film): $C\equiv N$ 2240; $C=O$ 1750; $C=N$ (mittelstark) 1573; $C-O$ 1225, 1294; $N-O$ (?) 936 cm^{-1} . — NMR (ohne Solvens): Die Signale der $CDCl_3$ -Lösung bei τ 4.65 und 6.45 spalteten weiter auf, so daß die J -Werte der Tab. 2 ermittelt werden konnten.

$C_6H_6N_2O_3$ (154.1) Ber. C 46.76 H 3.92 N 18.18

Gef. C 47.21 H 3.97 N 18.19 Mol.-Masse 157 (osmometr. in Benzol)

4-Methyl-5-carbonsäure-methylester **42** und *5-Methyl-4-carbonsäure-methylester* **49**: Vorstehende Arbeitsweise überführte 31.1 mmol **20** in 20 ml Crotonsäure-methylester nach Destillation bei 80–100°C (Bad)/0.001 Torr in 2.25 g (43%) blaßgelben flüssigen Adduktgemischs; farblos nach erneuter Destillation.

$C_7H_8N_2O_3$ (168.1) Ber. C 50.00 H 4.80 N 16.66 Gef. C 49.94 H 4.98 N 16.38

4-Phenyl-5-carbonsäure-methylester **60** und *5-Phenyl-4-carbonsäure-methylester* **67**: 25.8 mmol **20** und 50 mmol Zimtsäure-methylester in 20 ml eiskaltem Äther setzte man zweiphasig mit 30 ml wäbr. 2 N Na_2CO_3 (30 mmol) um; dabei schied sich etwas Zimtester aus, dessen Äther-Löslichkeit bei Wasserzusatz sinkt. Es bedurfte mehrfacher Hochvak.-Destillation, um die Addukte vom überschüss. Zimtester abzutrennen. Ausb. 275 mg (4.6%) farbloses Öl.

$C_{12}H_{10}N_2O_3$ (230.2) Ber. C 62.61 H 4.38 N 12.17

Gef. C 63.22 H 4.67 N 11.93 Mol.-Masse 230 (osmometr. in Benzol)

3-(2,4,6-Trimethylphenyl)-2-isoxazoline aus 2,4,6-Trimethylbenzonitriloxid (12)

5-Carbonsäure-methylester **34** und *4-Carbonsäure-methylester* **39**: 16.1 g (100 mmol) **12**¹²⁾ reagierten mit 50 ml Acrylsäure-methylester unter Eiskühlung in 2 h. Bei 140–160°C/0.001 Torr destillierten 24.6 g (99%) farbloses Öl das nach mehreren Tagen erstarrte (Schmp. 40–46°C). Umlösen aus Methanol gab 20.3 g **34** mit Schmp. 50–52°C.

³⁵⁾ H. Houben und H. Kauffmann, Ber. Deut. Chem. Ges. **46**, 2821 (1913).

IR (KBr): C=O 1740; Benzolschwingungen 1605, 1492 (Schulter); C—O 1215, 1179, 1240; N—O (?) 841 cm^{-1} .

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (247.3) Ber. C 67.99 H 6.93 N 5.66 Gef. C 67.86 H 6.77 N 5.47

Den Rückstand der methanol. Mutterlauge trennte man schichtchromatographisch an 2 mm Kieselgel mit Benzol/Äther (200:3) (2mal Entwickeln) und eluierte mit Methylencchlorid. Aus der langsamer wandernden Zone isolierte man weiteres **34**. Die Zone mit größeren R_F gab **39** als farbloses Öl mit Sdp. 140–150°C (Bad)/0.001 Torr, das nach wochenlangem Aufbewahren kristallisierte; aus Methanol Schmp. 56–58°C.

IR (Film): C=O 1733; Benzolbanden 1605, 1595; C=N (schw) 1570; C—O 1204, 1175; N—O und arom. CH-Wagging 852, 867, 883 cm^{-1} .

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (247.3) Ber. C 67.99 H 6.93 N 5.66 Gef. C 67.98 H 6.99 N 5.64

4-Methyl-5-carbonsäure-methylester 45 und 5-Methyl-4-carbonsäure-methylester 52: Aus 1.61 g (10.0 mmol) **12** in 10 ml Crotonsäure-methylester in 5 h bei 80°C; bei 130–140°C (Bad)/0.001 Torr gingen 2.54 g (97%) Isomergemisch als blaßgelbes Öl über, das nach erneuter Destillation farblos war.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (261.3) Ber. C 68.94 H 7.33 N 5.36 Gef. C 69.04 H 7.47 N 5.43

4-Phenyl-5-carbonsäure-methylester 55 und 5-Phenyl-4-carbonsäure-methylester 62: Nach 5 stdg. Erwärmen von 10.0 mmol **12** mit 10 g Zimtsäure-methylester auf 80°C und Abdestillieren des überschüss. Dipolarophils unter 0.001 Torr verblieben 3.0 g (93%) **55** und **62** als farblose Kristallmasse. Mehrmaliges Umlösen aus Methanol erbrachte nahezu isomerenfreies **62**, Schmp. 124–126°C.

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (323.4) Ber. C 74.28 H 6.55 N 4.33 Gef. C 73.96 H 6.52 N 4.32

5,5-Dimethyl-4-carbonsäure-methylester 71: Man erhitzte 10 mmol **12** in 15 ml 3,3-Dimethylacrylsäure-methylester 6 h auf 80°C und destillierte bei 130–150°C (Bad)/0.001 Torr 2.36 g (86%) gelbes Öl, das nach mehrfacher Destillation farblos war.

IR (Film): C=O 1740; Aromatenschwingung 1606; C=N (schw) 1570, C—O 1165, 1195; N—O und arom. CH-Wagging 900, 851, 823 cm^{-1} .

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (275.3) Ber. C 69.79 H 7.69 N 5.09 Gef. C 69.40 H 7.71 N 5.18

2-Isoxazoline aus 2,4,6-Trimethoxybenzonitriloxid (**16**)

3-(2,4,6-Trimethoxyphenyl)-2-isoxazolin-5-carbonsäure-methylester (33) und -4-carbonsäure-methylester (38): 4.00 g (19.1 mmol) **16**¹²⁾ ließ man 1 Tag mit 30 ml Acrylsäure-methylester bei Raumtemp. reagieren und befreite vom überschüss. Dipolarophil. Aus Methanol 3.28 g (58%) **33** vom Schmp. 88–90°C. Das farblose Analysenpräparat schmolz bei 90–92°C.

IR (KBr): C=O 1745; Aromatenschwingungen (stark) 1585, 1610, 1601, 1500; C—O 1235, 1208, 1155; arom. CH-Wagging und N—O 835, 825 cm^{-1} .

Der Rückstand der methanol. Mutterlauge destillierte bei 180–210°C (Bad)/0.001 Torr: 1.72 g (30%) blaßrotes Öl, das **33** und **38** im 81:19-Verhältnis enthielt. Durch Schichtchromatographie an 2 mm Kieselgel mit Benzol ließ sich aus der Zone mit größtem R_F das ölige **38** isolieren, das noch mit 10% **33** verunreinigt war.

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_6$ (295.3) Ber. C 56.94 H 5.80 N 4.74

Gef. C 56.89 H 5.87 N 4.63 für **33**

Gef. C 57.39 H 5.95 N 4.67 für **38**

Mol.-Masse 300 (osmometr. in Benzol) für **33**

Addukte der Nitriloxide an Propiolsäure-methylester

3-tert-Butyl-5-isoxazolcarbonsäure-methylester (72) und -4-isoxazolcarbonsäure-methylester (88): Der Lösung von 1.36 g (10.0 mmol) **19** und 7.0 ml (83 mmol) Methyl-propiolat in 50 ml eisgekühltem Äther tropfte man in 1 h 10 mmol Triäthylamin in 10 ml Äther zu. Nach Aufbewahren bei Raumtemp. über Nacht arbeitete man wie üblich auf. Bei 60–70°C (Bad)/0.001 Torr destillierten 1.74 g (95%) Adduktgemisch als farblose Flüssigkeit.

$C_9H_{13}NO_3$ (183.2) Ber. C 59.00 H 7.15 N 7.65

Gef. C 59.41 H 7.39 N 7.33 Mol.-Masse 188 (osmometr. in Benzol)

3-(4-Nitrophenyl)-5-isoxazolcarbonsäure-methylester (75) und -4-isoxazolcarbonsäure-methylester (91): 1.00 g (5.0 mmol) 4-Nitrobenzohydroximoylchlorid (**24**)³⁶⁾ und 2.0 g (24 mmol) Propiolsäure-methylester in 50 ml Äther versetzte man unter Eiskühlung in 10 min mit 5.0 mmol Triäthylamin. Nach 15 h bei Raumtemp. gab man viel Methylenchlorid zu, schüttelte mit Wasser aus und befreite von Solvens und überschüss. Dipolarophil, zuletzt i. Hochvak. Es blieben 1.07 g (92%) kristallines Adduktgemisch zurück, in dessen NMR-Spektrum die Methoxyl-Singulets von **75** und **91** im Flächenverhältnis 70:30 auftraten. Umkristallisieren aus Methanol lieferte reines **75** mit Schmp. 208–210°C.

$C_{11}H_8N_2O_5$ (248.2) Ber. C 53.23 H 3.25 N 11.29 Gef. C 53.17 H 3.24 N 11.50

3-Methyl-5-isoxazolcarbonsäure-methylester (76) und -4-isoxazolcarbonsäure-methylester (92): In die eisgekühlte Lösung von 6.56 g (69.5 mmol) Acetohydroximoylchlorid (**18**)³⁷⁾ und 15 ml (175 mmol) Methyl-propiolat in 100 ml Äther rührte man in 1 h 7.00 g (69.3 mmol) Triäthylamin in 30 ml Äther ein. Nach Zusatz von Methylenchlorid (um Addukte in Lösung zu halten) schüttelte man das Triäthylammoniumchlorid in Wasser ein. Bei 45–70°C (Bad)/0.001 Torr gingen 8.82 g (90%) einer teilweise kristallisierenden Flüssigkeit über; nach Homogenisierung wurde die Quantität. NMR-Analyse vorgenommen. Aus Methanol kam reines **76** mit Schmp. 99–102°C (Lit.³⁸⁾ 104°C).

$C_6H_7NO_3$ (141.1) Ber. C 51.06 H 5.00 N 9.93 Gef. C 51.32 H 5.12 N 9.52

3-p-Tolyl-5-isoxazolcarbonsäure-methylester (77) und -4-isoxazolcarbonsäure-methylester (93): Wie für die Darstellung von **75** + **91** beschrieben, gelangte man aus 4-Methylbenzohydroximoylchlorid (**21**)³⁹⁾ zu 91% kristallinem Rohaddukt. Beim Umkristallisieren aus Methanol reicherte sich **77**, Schmp. 102–107°C, in der Spitzenfraktion an.

$C_{12}H_{11}NO_3$ (217.2) Ber. C 66.35 H 5.10 N 6.45 Gef. C 66.12 H 5.13 N 6.64

3-(3-Nitrophenyl)-5-isoxazolcarbonsäure-methylester (78) und -4-isoxazolcarbonsäure-methylester (94): 3-Nitrobenzohydroximoylchlorid (**25**)³⁶⁾ wurde wie **24** umgesetzt zu 84% der schwerlöslichen Addukte. Aus Methanol kristallisierte reines **78**, Schmp. 157–158°C.

$C_{11}H_8N_2O_5$ (248.2) Ber. C 53.23 H 3.25 N 11.29 Gef. C 53.49 H 3.33 N 11.13

3-(4-Chlorphenyl)-5-isoxazolcarbonsäure-methylester (79) und -4-isoxazolcarbonsäure-methylester (95): Wie vorstehend aus 4-Chlorbenzohydroximoylchlorid (**22**)⁴⁰⁾ in 99proz. Rohausb.; aus Methanol reines **79** mit Schmp. 142.5–145°C.

$C_{11}H_8ClNO_3$ (237.6) Ber. C 55.59 H 3.39 N 5.90 Gef. C 55.65 H 3.46 N 6.00

3-Cyan-5-isoxazolcarbonsäure-methylester (80) und -4-isoxazolcarbonsäure-methylester (96): Man suspendierte 2.12 g (20 mmol) gepulvertes, wasserfreies Natriumcarbonat in der eis-

³⁶⁾ A. Werner, Ber. Deut. Chem. Ges. **27**, 2846 (1894).

³⁷⁾ H. Wieland, Ber. Deut. Chem. Ges. **40**, 1677 (1907).

³⁸⁾ Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, Bd. XXVII, S. 316, nach L. Claisen, Privatmitteil.

³⁹⁾ H. Rheinboldt, Liebigs Ann. Chem. **451**, 161 (1927).

⁴⁰⁾ R. Huisgen und W. Mack, Chem. Ber. **105**, 2805 (1972).

gekühlten Lösung von 10 ml Propiolsäure-methylester in 20 ml Äther und rührte 2.10 g (20 mmol) **20** in Äther ein. Nach Filtrieren und Einengen destillierten bei 60–70°C/0.001 Torr 2.38 g (78%) farblose Flüssigkeit. Ein weiterer Versuch, bei dem zweiphasig mit wäbr. Natriumcarbonat umgesetzt wurde, gab 69% des Adduktgemischs.

$C_6H_4N_2O_3$ (152.1) Ber. C 47.37 H 2.65 N 18.42

Gef. C 47.80 H 2.81 N 18.17

Mol.-Masse 161.6 (osmometr. in Chloroform)

3-(9-Anthryl)-5-isoxazolcarbonsäure-methylester (81) und -4-isoxazolcarbonsäure-methylester (97): Aus Anthracen-9-carbonitriloxid (**17**)¹²⁾ und Methyl-propiolat in Äther bei Raumtemp. in 12 h; nach Abdampfen des überschüss. Dipolarophils, zuletzt i. Hochvak., 100% kristallines Rohaddukt. Die gelbe Spitzenfraktion aus Methanol war reines **81** und schmolz bei 157–158°C.

$C_{19}H_{13}NO_3$ (303.3) Ber. C 75.24 H 4.32 N 4.62 Gef. C 75.38 H 4.47 N 4.42

3-(2,4,6-Trimethoxyphenyl)-5-isoxazolcarbonsäure-methylester (82) und -4-isoxazolcarbonsäure-methylester (98): Wie vorstehend gab **16** quantit. das Rohaddukt; mehrmaliges Umlösen aus Methanol führte nicht zur Anreicherung eines der beiden Isomeren, Schmelzbereich 110 bis 135°C.

$C_{14}H_{15}NO_6$ (293.3) Ber. C 57.33 H 5.16 N 4.78 Gef. C 57.51 H 5.11 N 4.98

3-(4-Methoxyphenyl)-5-isoxazolcarbonsäure-methylester (83) und -4-isoxazolcarbonsäure-methylester (99): 4-Methoxybenzohydroximoylchlorid (**23**)³⁹⁾ wurde wie **24** umgesetzt und erbrachte 100% Rohaddukt. Umkristallisieren aus Methanol gab reines **83**, Schmp. 121.5 bis 122.5°C.

$C_{12}H_{11}NO_4$ (233.2) Ber. C 61.80 H 4.75 N 6.01 Gef. C 61.57 H 4.80 N 6.28

3-(3,5-Dichlor-2,4,6-trimethylphenyl)-5-isoxazolcarbonsäure-methylester (84) und -4-isoxazolcarbonsäure-methylester (100): Das pentasubst. Nitriloxid **14**⁴¹⁾ erbrachte eine quantit. Rohausb.; mehrfaches Umlösen aus Methanol lieferte reines **84** mit Schmp. 134–135°C.

$C_{14}H_{13}Cl_2NO_3$ (314.2) Ber. C 53.52 H 4.17 N 4.46 Gef. C 53.91 H 4.20 N 4.24

3-(2,3,5,6-Tetramethylphenyl)-5-isoxazolcarbonsäure-methylester (85) und -4-isoxazolcarbonsäure-methylester (101): Auch das 2,3,5,6-Tetramethylbenzonitriloxid (**13**)¹²⁾ reagierte quantit.; aus Methanol kam ein bei 90–100°C schmelzendes Isomerengemisch.

$C_{15}H_{17}NO_3$ (259.3) Ber. C 69.48 H 6.61 N 5.40 Gef. C 69.28 H 6.65 N 5.35

3-(2,4,6-Trimethylphenyl)-5-isoxazolcarbonsäure-methylester (86) und -4-isoxazolcarbonsäure-methylester (102): Aus 1.00 g (6.2 mmol) **12** und 2.0 g (23 mmol) Propiolsäure-methylester in 100 ml absol. Äther in 24 h bei Raumtemp. erhielt man nach Destillation bei 120 bis 130°C (Bad)/0.001 Torr 1.47 g (97%) farbloses Öl. Bei den Additionsversuchen in Cyclohexan und Methanol (Tab. 8b) setzte man die halben Mengen in je 150 ml Solvens um.

$C_{14}H_{15}NO_3$ (245.3) Ber. C 68.56 H 6.17 N 5.71

Gef. C 68.93 H 6.20 N 5.84 Mol.-Masse 243 (osmometr. in Benzol)

3-(4-Dimethylamino-2,6-dimethylphenyl)-5-isoxazolcarbonsäure-methylester (87) und -4-isoxazolcarbonsäure-methylester (103): Wie **17** setzte man 4-Dimethylamino-2,6-dimethylbenzonitriloxid (**15**)⁴²⁾ um, Rohausb. quantit.; die farblose Spitzenfraktion aus Methanol war reines **103**, Schmp. 107–108°C.

$C_{15}H_{18}N_2O_3$ (274.3) Ber. C 65.67 H 6.61 N 10.21 Gef. C 65.60 H 6.70 N 10.12

⁴¹⁾ P. Beltrame, C. Veglio und M. Simonetta, J. Chem. Soc. B 1967, 867.

⁴²⁾ C. Grundmann und R. Richter, J. Org. Chem. 33, 476 (1968).