

Rolf Huisgen, Rudolf Grashey<sup>1)</sup>, Hans Hauck<sup>2)</sup> und Helmut Seidl<sup>3)</sup>

1.3-Dipolare Cycloadditionen, XLI<sup>4)</sup>

## Anlagerung der Nitronen an Styrol; Orientierung und räumlicher Ablauf

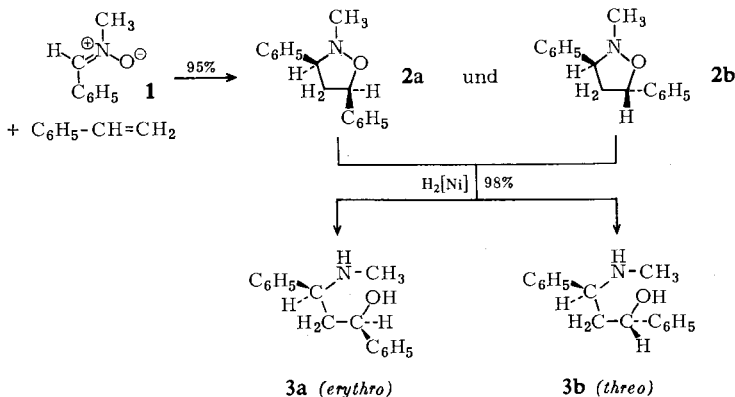
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 19. Januar 1968)

Die Cycloaddition von 8 Nitronen an Styrol führt zu 5-Phenyl-isoxazolidinen. Die Addukte des *N*-Methyl-*C*-phenyl- und des *C,N*-Diphenyl-nitrons werden durch hydrierende Ringöffnung und durch NMR-Spektren strukturell geklärt. Das Verhältnis der diastereomeren Addukte erlaubt Rückschlüsse auf die Natur der Orientierungskomplexe der Komponenten.

### A. *N*-Methyl-*C*-phenyl-nitron

Das Nitron **1** vereinigte sich mit überschüssigem Styrol bei 85° zu 95% der beiden diastereomeren Addukte **2a** und **2b**. Mit Wasserstoff und Nickel erzielte man eine vollständige N–O-Hydrogenolyse, die laut NMR-Analyse *erythro*- und *threo*-3-Methylamino-1.3-diphenyl-propanol (**3a** und **3b**) im 67:33-Verhältnis ergab. Die durch fraktionierte Kristallisation getrennten Amino-alkohole erwiesen sich als identisch mit den nach Lukes et al.<sup>5)</sup> bereiteten Präparaten von **3a** und **3b**.



<sup>1)</sup> Versuche R. Grashey, München 1959/60.

<sup>2)</sup> Aus der Dissertat. H. Hauck, Univ. München 1963.

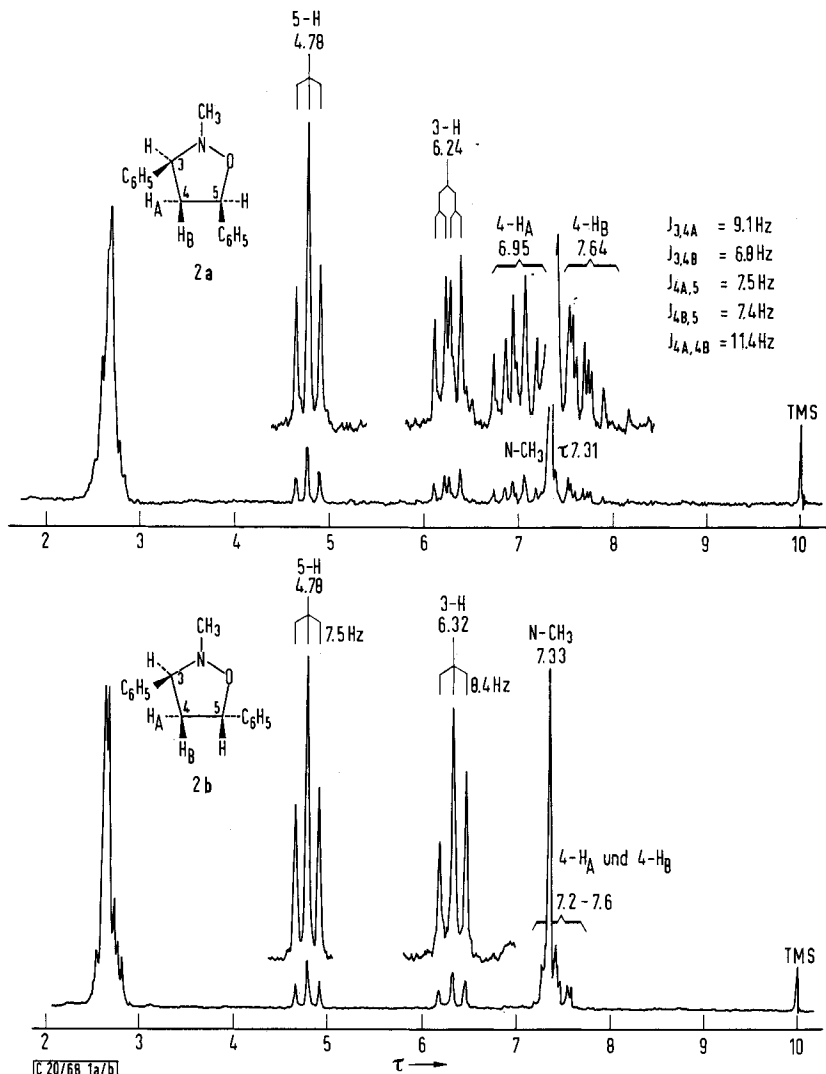
<sup>3)</sup> Aus der Dissertat. H. Seidl, Univ. München 1964.

<sup>4)</sup> XL. Mittel.: R. Huisgen, R. Grashey, H. Hauck und H. Seidl, Chem. Ber. 101, 2043 (1968).

<sup>5)</sup> R. Lukes, J. Kovar und K. Blaha, Collect. czechoslov. chem. Commun. 25, 2179 (1960).

Damit waren Konstitution und Konfiguration der raumisomeren 2-Methyl-3.5-diphenyl-isoxazolidine (**2**) festgelegt. Im Hauptprodukt **2a** befinden sich die Phenylgruppen *cis*-ständig, in **2b** *trans*-ständig. Die Trennung der diastereomeren Addukte gelang aufgrund der Löslichkeitsunterschiede ihrer Pikrate.

Die NMR-Spektren der Isoxazolidine **2a** und **2b** unterscheiden sich charakteristisch (Abbild. 1). Da die Konfiguration chemisch bewiesen wurde, können die spektralen Befunde als Grundlage für die Konfigurationszuordnung verwandter Nitron-Addukte dienen.



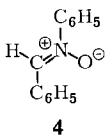
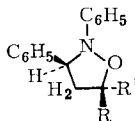
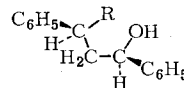
Abbild. 1. NMR-Spektren von *cis*- und *trans*-2-Methyl-3.5-diphenylisoxazolidin (**2a**, **b**) in CDCl<sub>3</sub> bei 60 MHz mit TMS als innerem Standard

Die Zuordnung der tert. Isoxazolidin-Protonen in 3- und 5-Position gründet sich auf den Vergleich mit den NMR-Spektren der 1-Addukte an  $\alpha$ -Methyl-styrol und 1.1-Diphenyl-äthylen<sup>6)</sup>. Die Triplets für 5-H lehren, daß in beiden Isomeren die Kopplung mit den beiden Methylenprotonen praktisch gleich stark ist. Dagegen tritt das 3-H in **2b** als Triplett, in **2a** als Doppeldublett auf.

Dem auffallendsten Unterschied begegnet man in den Signalen der Methylenprotonen in 4-Position, also in dem bei höherem Feld erscheinenden Teil des ABCD-Spektrums. Die Multipletts der Methylen-H rücken in der *cis*-3.5-Diphenyl-Verbindung **2a** weiter auseinander ( $\Delta\tau = 0.69$ ) als im *trans*-3.5-Diphenyl-Isomeren **2b** ( $\Delta\tau \leq 0.15$ ). Dies ist plausibel und wurde erwartet. Die in Abbild. 1 für **2a** angegebenen chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten wurden mit dem Programm NMREN-NMRIT<sup>7)</sup> ermittelt<sup>8)</sup>; berechnetes und experimentelles Spektrum stimmten gut überein. Die teilweise Überdeckung der 4-CH<sub>2</sub>-Signale in **2b** durch das *N*-Methyl-Singulett erlaubt eine eindeutige Berechnung in diesem Fall nicht. Der Annahme, daß im *cis*-Diphenyl-isoxazolidin **2a** das *cis*-ständige 4-H (7.64) den größeren  $\tau$ -Wert hat als das *trans*-ständige (6.95), liegen die bei 3-Phenyl- $\Delta^2$ -isoxazolidinen erarbeiteten Substituenten-Regeln<sup>9)</sup> zugrunde.

## B. C,N-Diphenyl-nitron

Die Umsetzung des Nitrons **4** mit Styrol bei 60° lieferte nahezu quantitativ ein Adduktgemisch, das sich durch fraktionierte Kristallisation in zwei unterschiedlich schmelzende Komponenten zerlegen ließ. Das zu 80% isolierte Diastereomere **5a** enthält die Phenylreste in 3- und 5-Stellung *cis*-ständig. Zu 15% fielen scharfschmelzende Kristalle an, die sich als „1:1-Molekülverbindung“<sup>10)</sup> der Isoxazolidine **5a** und **5b** erwies. Es gelang bisher nicht, daraus **5b** rein abzuscheiden. Das Adduktverhältnis der *cis*- und *trans*-3.5-Diphenyl-Isomeren **5a** und **5b** dürfte 90:10 betragen. Dies ist ein kinetischer Reaktionsabschluß, da die Umsetzung bei 60° noch nicht in der Umkehrrichtung abläuft.

**4****5a:** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R' = H**5b:** R = H, R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>**6:** R = NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>**7:** R = H

Die Einwirkung von Aluminiumamalgam oder von Wasserstoff und Nickel auf das Isoxazolidin **5a** erbrachte unter Ringöffnung das *erythro*-3-Anilino-1.3-diphenylpropanol (**6**) in hoher Ausbeute. Die Hydrierung am Palladium-Kontakt war von

6) R. Huisgen, R. Grashey, H. Seidl und H. Hauck, Chem. Ber. **101**, 2559 (1968), nachstehend.

7) R. C. Ferguson und D. W. Marquardt, J. chem. Physics **41**, 2087 (1964).

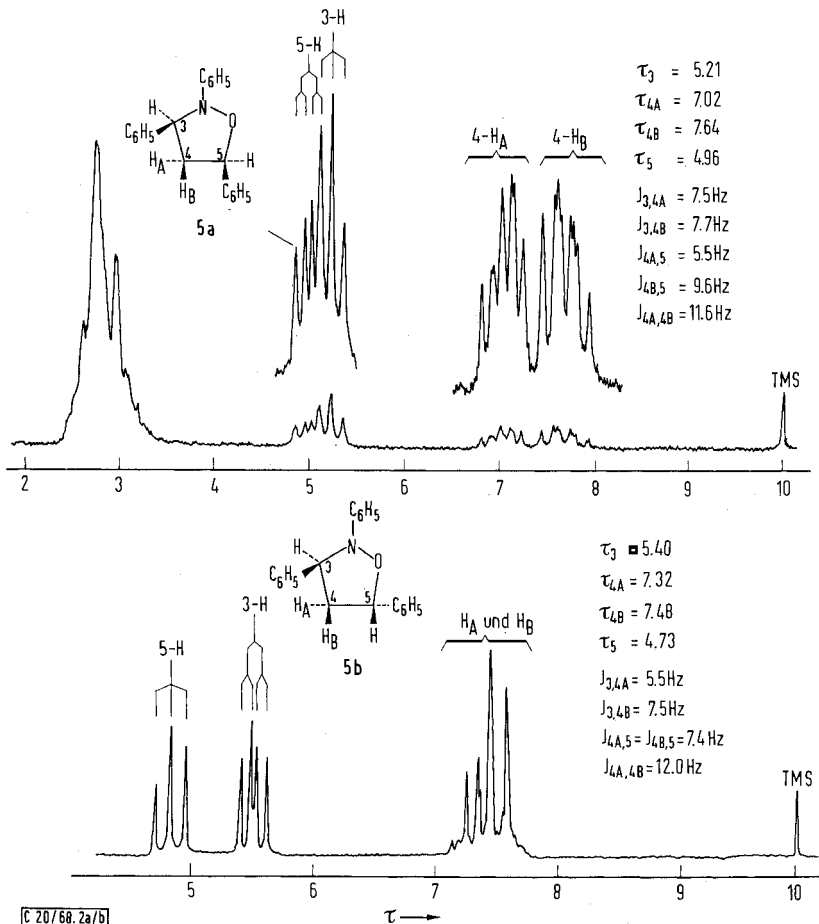
8) Für freundl. Hilfe bei der Berechnung der Spektren von **2** und **5** danken wir Herrn Prof. G. Binsch, jetzt Univ. of Notre Dame, und Herrn Dr. R. Knorr, München.

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

10) Gemeint ist ein Kristallgitter, in dem die Moleküle von **5a** und **5b** alternierend auftreten.

zusätzlicher C–N-Hydrogenolyse zu 85% 1.3-Diphenyl-propanol (**7**) begleitet; **7** wurde als Phenylurethan mit einem authent. Präparat identifiziert. Damit ist die Orientierung bei der Cycloaddition sichergestellt.

Daß das oben erwähnte Nebenprodukt (15%) bei der N–O-Hydrogenolyse ebenfalls **6** lieferte – allerdings erst nach häufigem Umkristallisieren rein – anstatt des *threo*-Aminoalkohols, hat uns lange Zeit Rätsel aufgegeben. Erst die rechnerische Behandlung des NMR-Spektrums überzeugte vom Vorliegen gleicher Mengen **5a** und **5b** im Nebenprodukt. Die Abtrennung des *threo*-Isomeren von **6** aus dem Hydrierungsprodukt gelang bisher nicht. Auch unsere Bemühungen, *erythro*- und *threo*-3-Anilino-1.3-diphenyl-propanol synthetisch zu gewinnen, waren nicht erfolgreich.



Abbild. 2. NMR-Spektren von *cis*- und *trans*-2.3.5-Triphenyl-isoxazolidin (**5a**, **b**) in  $\text{CDCl}_3$  bei 60 MHz mit TMS als innerem Standard

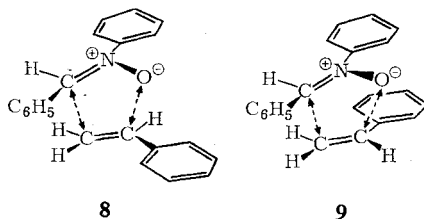
Die NMR-Spektren von **5a** und **5b** (Abbild. 2) – das letztere erhielt man aus dem Spektrum der 1:1-Molekülverbindung durch Abziehen der Signale von **5a** – machen die konfigurative Zuordnung wahrscheinlich. Auch hier treten die tert. Isoxazolidin-

Protonen als Triplett bzw. Doppeldoublett auf. Daß im *cis*-Isomeren **5a** die chemischen Verschiebungen so ähnlich sind ( $\Delta\tau = 0.25$ ), ist bemerkenswert; die Zuordnung zu 3-H und 5-H ist möglicherweise zu vertauschen.

Für die *cis*-Konfiguration von **5a** spricht nicht nur das zu **2a** analoge Überwiegen im Cycloaddukt-Gemisch, sondern vor allem der Vergleich der NMR-spektralen 4-Methylen-Signale in den *cis*- und *trans*-Isomeren von **2** und **5**. Wieder rücken in der *cis*-Verbindung **5a** die Multipletts der beiden 4-H auseinander, der unterschiedlichen magnetischen Umgebung entsprechend. Die aus den eingegebenen Linienpositionen mit FREQUINT IV berechneten<sup>8)</sup> Spektren von **5a** und **5b** stimmen gut mit den experimentellen überein. Die  $\tau$ - und *J*-Angaben der Abbild. 2 sind berechnete Werte. Die Signalzuordnung ermangelt allerdings der Eindeutigkeit, da Substituenteneffekte<sup>9)</sup> und *J*-Werte schwer zu vereinbaren sind.

### C. Diskussion des sterischen Ablaufs

Kinetik<sup>11)</sup> und *cis*-Stereospezifität<sup>12)</sup> der Nitron-Anlagerungen lassen keinen Zweifel daran, daß es sich um 1.3-Dipolare Cycloadditionen, also einstufige Mehrzentren-Additionen<sup>13)</sup> handelt. Styrol und die in der vorausgeh. Mitteil.<sup>4)</sup> beschriebenen monosubstituierten Äthylene treten stets so mit dem Nitron-System zusammen, daß der Substituent in der Isoxazolidin-5-Stellung, also dem Sauerstoff benachbart, erscheint. Der geringere Raumanpruch des Nitron-Sauerstoffs, verglichen mit dem Nitron-Kohlenstoff, sei – wenn auch mit Reserve – als Grund angeführt.



Die oben ermittelten Diastereomeren-Verhältnisse beantworten eine den räumlichen Ablauf betreffende Frage. An anderer Stelle wurde nachgewiesen<sup>13,14)</sup>, daß sich 1.3-Dipol und Dipolarophil in parallelen Ebenen übereinander zu einem Orientierungskomplex vereinigen. Die beiden möglichen Orientierungskomplexe **8** und **9** nehmen Rücksicht auf die experimentell gesicherte *trans*-Beziehung der Substituenten<sup>15,16)</sup>

- 11) Strukturabhängigkeit, Lösungsmiteleinfluß und Aktivierungsparameter sind Gegenstand einer späteren Publikation; vgl. l. c.<sup>3)</sup>.
- 12) Die Nitron-Additionen an Maleinsäure- und Fumarsäure-dimethylester werden später beschrieben.
- 13) Übersicht: R. Huisgen, *Angew. Chem.* **75**, 742 (1963); *Angew. Chem. internat. Edit.* **2**, 633 (1963).
- 14) R. Huisgen und H. Gotthardt, *Chem. Ber.* **101**, 1059 (1968).
- 15) L. E. Sutton und T. W. J. Taylor, *J. chem. Soc. [London]* **1931**, 2190.
- 16) J. Thesing und W. Sirrenberg, *Chem. Ber.* **91**, 1978 (1958).

in *C,N*-disubstituierten Nitronen. Es ist leicht erkennbar, daß die Anordnung **8** zum *cis*-2.3.5-Triphenyl-isoxazolidin führt, während **9** den Ring mit *trans*-ständigen Phenylresten in 3- und 5-Stellung liefert.

Zwei Faktoren, die die Auswahl zwischen **8** und **9** bestimmen, sind vorauszusehen. Die Pressung der *van der Waals*-Radien zwischen *N*-Phenyl und Styrol-Phenyl ist in **9** stärker. Andererseits könnte eine  $\pi$ -Wechselwirkung zwischen eben diesen Phenylresten einen der Addition evtl. vorausgehenden Elektronendonator-Acceptor-Komplex stabilisieren. Bei dem letzteren Phänomen handelt es sich um eine etwas gewagte Erweiterung des *Alderschen endo*-Prinzips<sup>17)</sup>. Tatsächlich gibt es bei der Diels-Alder-Reaktion einige Beobachtungen, die ein „Übereinander“ von Substituenten am Dien und Dienophil im Übergangszustand bevorzugt erscheinen lassen<sup>18)</sup>.

Bei den entsprechenden Orientierungskomplexen für die Anlagerung des *N*-Methyl-*C*-phenyl-nitron an Styrol fällt der zweite Effekt weg. Das 67 : 33-Verhältnis von **2a** und **2b** demonstriert die Bedeutung der *van der Waals*-Repulsion und den Vorzug des **8** entsprechenden Orientierungskomplexes (N—CH<sub>3</sub> statt N—C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). *C,N*-Diphenyl-nitron nutzt die Wege über **8** und **9** im Verhältnis 90 : 10. Mit dem größeren *N*-Substituenten kommt also der bezüglich der Phenylreste *transoide* Komplex **8** noch stärker zum Zug. Allerdings sind die Energieunterschiede der beiden Wege bescheiden.

#### D. Weitere Nitrone

Die Orientierung weiterer Nitron-Addukte an Styrol wurde meist aus Analogiegründen erschlossen. Trotz der Belastung mit voluminösen Substituenten ging auch Triphenyl-nitron die Cycloaddition an Styrol ein, wenngleich langsamer (Tab.). Die Alternative **8** oder **9** stellt sich zwar auch hier für die Reaktionswege, jedoch werden die Unterschiede im Addukt **10**, das nur *ein* Asymmetriezentrum enthält, nicht sichtbar.

Im NMR-Spektrum (CCl<sub>4</sub>) von **10** beweist die chemische Verschiebung des tert. Isoxazolidin-Protons bei  $\tau$  4.77 dessen Auftreten in 5-Position und damit die Orientierung bei der Addition. Das Signal ist ein Doppeldublett mit  $J_{4A,5} = 9.0$  und  $J_{4B,5} = 7.0$  Hz. Die Methylenprotonen der 4-Stellung absorbieren bei  $\tau$  6.74 und 6.77.

Die Addukte **11**, **13** und **14** wurden *in situ* bereitet, d. h. die Umsetzung mit Styrol erfolgte ohne vorherige Darstellung der zersetzlichen Nitrone in Substanz. Beispielsweise erwärmte man äquimolare Mengen Butyraldehyd und *N*-Cyclohexyl-hydroxylamin in überschüssigem Styrol und erhielt 98% an hochvak.-destilliertem Isoxazolidin **14**.

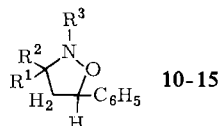
Ob die flüssigen Addukte **11**–**14** einheitlich sind oder aus Diastereomeren-Gemischen bestehen, wurde nicht untersucht. Ein Addukt des 3.3-Dimethyl- $\Delta^1$ -pyrrolin-*N*-oxids an Styrol wurde von *Bonnett et al.*<sup>19)</sup> beschrieben.

<sup>17)</sup> Übersicht: *J. Sauer*, *Angew. Chem.* **79**, 76 (1967); *Angew. Chem. internat. Edit.* **6**, 16 (1967).

<sup>18)</sup> Übersicht: *Yu. A. Titov*, *Russ. chem. Rev. (engl. Übersetzg. von Usp. Chim.)* **1962**, 267, *C. A.* **58**, 4391 (1963).

<sup>19)</sup> *R. Bonnett, S. C. Ho und J. A. Raleigh*, *Canad. J. Chem.* **43**, 2717 (1965).

Weitere Nitron-Addukte des Styrols  
(Einige Versuche wurden nur einmal ausgeführt;  
möglicherweise genügen mildere Bedingungen)



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Reaktions-		% Ausb.	Isoxazolidin Schmp.	Formel
			Zeit	Temp.			
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	41 Stdn.	100°	86	102–103°	<b>10</b>
CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	45 Stdn.	60°	66	flüssig	<b>11</b>
4-Cl–C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	CH <sub>3</sub>	80 Stdn.	90°	99	flüssig	<b>12</b>
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	43 Stdn.	65°	99	flüssig	<b>13</b>
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	22 Stdn.	98°	98	flüssig	<b>14</b>
H			22 Stdn.	95°	82	118.5–119°	<b>15</b>

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie sei für die Förderung durch Sachbeihilfen gedankt. Herrn H. Huber schulden wir für die Aufnahme der NMR-Spektren Dank.

## Beschreibung der Versuche

### N-Methyl-C-phenyl-nitron

2-Methyl-3,5-diphenyl-isoxazolidin (**2a** und **2b**): 2.03 g (15.0 mMol) N-Methyl-C-phenyl-nitron (**1**) und 6.9 ccm (60 mMol) Styrol erhitzte man nach Zusatz von etwas Hydrochinon 15.5 Stdn. im 85°-Bad. Nach Abziehen des überschüss. Dipolarophils i. Vak. gingen bei 140 bis 150° (Bad)/0.001 Torr 3.4 g (95%) eines nahezu farblosen Öls über, das nach Redestillation farblos war.

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO (239.3) Ber. C 80.30 H 7.16 N 5.85 Gef. C 80.45 H 7.75 N 5.75

Trennung der diastereomeren Addukte: 3.0 g (12.5 mMol) der Isoxazolidine **2a** und **2b** in 100 ccm Äthanol versetzte man mit 2.0 g (8.7 mMol) Pikrinsäure in 100 ccm Äthanol. 3.6 g **2a**-Pikrat mit Schmp. 155–157° wurden abgesaugt und mit Chloroform/verd. Ammoniak zerlegt. Das cis-3,5-Diphenyl-Isomere **2a** destillierte bei 130° (Bad)/0.003 Torr und zeigte  $n_D^{20}$  1.5736. IR (Film): Aromatenbanden bei 1490 und 1597; arom. CH-Wagging 692, 745; von **2b** verschiedene Fingerprint-Banden bei 821, 939 und 1105/cm.

5.0 g (21 mMol) **2a** + **2b** in 100 ccm Benzol gaben mit der Lösung von 2.5 g (11 mMol) Pikrinsäure in 100 ccm Benzol nach 10 Min. 4.1 g Pikrat. Zweimaliges Umkristallisieren aus Essigester, der **2a**-Pikrat relativ gut löst, erbrachte 1.8 g **2b**-Pikrat mit Schmp. 176–178°. Nach Zerlegung wie oben ging das trans-Isomere **2b** bei 130° (Bad)/0.003 Torr über;  $n_D^{20}$  1.5741. IR (Film): Aromaten-Schwingungen wie **2a**, Fingerprint-Banden 849, 953, 1037/cm.

Hydrogenolyse von **2**: 4.60 g (19.2 mMol) des öligen Addukts **2a** + **2b** in 70 ccm Äthanol nahmen in Gegenwart von Raney-Nickel bei 5stdg. Schütteln 560 ccm Wasserstoff (22.3 mMol) auf. Man saugte vom Kontakt ab, wusch mit Aceton, engte ein und destillierte bei 160–180°/0.01 Torr 4.56 g (98%) der diastereomeren Aminoalkohole **3**, die kristallin erstarrten. Eine Probe des geschmolzenen Materials wurde für die Isomeren-Analyse reserviert.

Häufiges Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Äther, dann aus Äther allein, erbrachte die farblosen verfilzten Nadeln des threo-3-Methylamino-1,3-diphenyl-propanols (**3b**) mit

Schmp. 147–148°, in Misch-Schmp., IR und NMR identisch mit dem unabhängig synthetisierten Produkt. IR (KBr): OH, NH 3280 (scharf), OH Deform. 1115; arom. CH-Wagging und Gerüstschwingungen bei 698, 753, 760, 774, 835, 896, 910/cm.

$C_{16}H_{19}NO$  (241.3) Ber. C 79.63 H 7.94 N 5.80 Gef. C 79.42 H 7.84 N 5.80

NMR von **3b** in  $CDCl_3$ : tert. 1-H t  $\tau$  5.10 mit  $J_{1,2} = 5.1$  Hz, NH s (breit) 6.09, N- $CH_3$  s 7.66, tert. 3-H m 6.37, 2- $CH_2$  m 7.68–8.05.

Die vereinigten Mutterlaugen enthielten das Hauptprodukt; ihr Rückstand wurde mehrfach aus Cyclohexan, dann aus Methylenchlorid/Äther umgelöst, bis die feinen Nadeln Schmp. 123–124° erreichten. Der IR-Vergleich mit synthet. Material lehrte, daß das *erythro-3-Methylamino-1.3-diphenyl-propanol* (**3a**) noch mit wenig **3b** verunreinigt war. IR (KBr): OH, NH 3280; OH Deform. 1110; arom. CH-Wagging und Gerüst 696, 748, 769, 880, 902, 914, 1006, 1052/cm.

$C_{16}H_{19}NO$  (241.3) Ber. C 79.63 H 7.94 N 5.80 Gef. C 79.63 H 7.94 N 5.82

NMR von **3a** in  $CDCl_3$ : tert. H in 1- und 3-Position als t (Feinaufspaltung des mittleren Signals erkennbar) bei  $\tau$  5.08 und 6.34 mit  $J_{1,2} \approx J_{2,3} = 6.6$  Hz; NH s (breit) 5.90, N- $CH_3$  s 7.71; 2- $CH_2$  2 Doppeldoublets (5 Signale separiert) bei 7.96–8.24.

Die durch 10proz. *Palladium-Kohle* katalysierte Hydrierung ging nur langsam über die Stufe des Aminoalkohols hinaus und lieferte 1.3-Diphenyl-propanol (7). Mit *Raney-Nickel* in siedendem Methanol – ohne Wasserstoffzufuhr – vollzog sich ebenfalls die N–O-Hydrogenolyse. Zinkstaub in Pyridin/Eisessig bei 20° veränderte **2** nicht.

*Isomerenverhältnis*: In den NMR-Spektren von **3a** und **3b** in  $CDCl_3$  oder Pyridin unterscheiden sich die chem. Verschiebungen des N-Methyls zu wenig. Es bedurfte daher des sorgfältigen Vergleichs mehrerer Signalgruppen des hochvak.-destillierten Hydrierprodukts mit künstl. Mischungen von synthet. **3a** und **3b**. Das Resultat – 67% **3a** und 33% **3b** – ist mit  $\pm 5\%$  Fehler behaftet. Die oben erwähnten IR-Unterschiede können nicht der Quantität. Analyse dienen, da sie sich auf die Preßlingspektren beschränken; die IR-Spektren von **3a** und **3b** in Methylenchlorid sind praktisch identisch.

*Zur Synthese von 3a und 3b*<sup>5)</sup>: Aus dem Gemisch der *3-Amino-1.3-diphenyl-propanole*<sup>20)</sup> wurde die *threo*-Verbindung als *N-Benzyliden-Verbindung*, Schmp. 124.5–125.5° (Lit.<sup>20</sup>): 124°), abgeschieden; der mit Salzsäure freigesetzte *threo-Aminoalkohol* schmolz bei 124–125° (Lit.<sup>20</sup>): 124–125°). Über das Tartrat<sup>21)</sup> reinigte man den *erythro-Aminoalkohol*, Schmp. 121–122° (Lit.<sup>21</sup>): 121–122°). IR (KBr) des *threo*- und *erythro*-Aminoalkohols: OH 3330, NH 3255/cm (scharf).

Die zu 99% erhaltene *threo-N-Formylverbindung* schmolz bei 125–127° (Lit.<sup>5</sup>): 125.5 bis 126.5°); IR (KBr): OH 3200, NH 3270, C=O 1658, Amid-II 1525/cm. Daraus gewann man mit  $LiAlH_4$  den *threo-Methylaminoalkohol 3b*; das mit Natronlauge gefällte Aluminiumhydroxid kochte man mehrfach mit Chloroform aus. Zu 95% isolierte man aus Benzol/Petroläther **3b** mit Schmp. 144–144.5° (Lit.<sup>5</sup>): 145–147°).

Die *erythro-N-Formylverbindung* schmolz bei 143–145° (Lit.<sup>5</sup>): 145–145.5°); IR (KBr): OH und NH 3320 (breit), C=O 1652, 1674; Amid-II 1525/cm. Die  $LiAlH_4$ -Reduktion gab 93% **3a** mit Schmp. 131–132° nach Umlösen aus Benzol/Petroläther. Wegen der Abweichung vom Lit.-Schmp.<sup>5)</sup> 123–125° wurde **3a** zusätzlich noch über das aus dem Aminoalkohol mit Formalin erhaltene Tetrahydrooxazin-Derivat – ebenfalls von Lukes et al.<sup>5)</sup> angegeben – hergestellt; Schmp. 131–132°.

<sup>20)</sup> W. Stühmer und W. Heinrich, Chem. Ber. **84**, 224 (1951).

<sup>21)</sup> W. Stühmer und H. H. Frey, Arch. Pharmaz. **286**, 22 (1953).



**C.N-Diphenyl-nitron**

2.3.5-Triphenyl-isoxazolidin (**5a** und **5b**): Aus 20.0 g (101 mMol) *C.N-Diphenyl-nitron* (**4**) und 50 ccm (435 mMol) *Styrol* erhielt man nach 40 Stdn. bei 60° 28–30 g (92–99%) Rohaddukt<sup>22)</sup> mit Schmp. 92–98°. Aus Methylenchlorid/Methanol kristallisierten 24–25 g (79–82%) des *cis*-Isomeren **5a** in farblosen, bei 99–100° schmelzenden Nadeln. Nach mehrfachem Umlösen Schmp. 101.5–102.5°.

C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO (301.4) Ber. C 83.69 H 6.35 N 4.65 Gef. C 83.63 H 6.35 N 4.73

Wiederholtes Umkristallisieren des Mutterlaugenanteils aus Methanol erbrachte 4.66 g (15%) farblose Nadeln der 1:1-Verbindung aus **5a** und **5b**, Schmp. 78.5–79.5°.

C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO (301.4) Ber. C 83.69 H 6.35 N 4.65 Gef. C 83.40 H 6.42 N 4.89

*erythro*-3-Anilino-1.3-diphenyl-propanol (**6**)

a) 2.00 g (6.6 mMol) **5a** in 50 ccm Äthanol schüttelte man mit *Raney-Nickel* unter *Wasserstoff*; in 6 Stdn. war die Hydrogenolyse beendet. Zur Entfernung von auskrist. **6** wurde der Katalysator mit Aceton gewaschen. Der Lösungsrückstand lieferte aus Aceton/Cyclohexan 1.80 g (90%) **6** mit Schmp. 138–139°; nach mehrfachem Umlösen aus Methylenchlorid/Cyclohexan farblose verfilzte Nadeln vom Schmp. 140–141°.

C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO (303.4) Ber. C 83.18 H 6.98 N 4.62 Gef. C 82.81 H 6.73 N 4.84

*N.O-Bis-[4-nitro-benzoyl]-Derivat*: Schmp. 189–190°; IR (KBr): Ester-C=O 1719, Amid-I 1654; NO<sub>2</sub> 1330, 1345, 1522/cm.

b) Die Suspension von 1.80 g **5a** in 200 ccm absol. Äther wurde mit *Aluminium-amalgam*<sup>23)</sup> aus 11 g *Aluminiumgrieß* gerührt. In 15 Stdn. setzte man 20 ccm Wasser zu. Man saugt das Aluminiumhydroxid ab, wusch mehrfach mit Äther und kristallisierte den Rückstand der organischen Phase aus Methylenchlorid/Cyclohexan um: 1.74 g (96%) **6**.

c) 2.00 g **5a** wurden in 50 ccm siedendem *Butanol* anteilweise mit 3.0 g *Natrium* umgesetzt. Die rote, viskose Lösung arbeitete man mit Wasser/Äther auf und gelangte zu 0.95 g (47%) reinem **6**.

d) 2.00 g **5a** rührte man in 100 ccm *Eisessig* 2 Tage mit 2.0 g *Zinkstaub*; Ungelöstes wurde mit Wasser ausgewaschen, dann mit Aceton und Methylenchlorid ausgekocht. Die vereinigten organischen Phasen dampfte man i. Vak. ein und behandelte zur Entfernung des Zinkacetats mit wäbr. Ammoniak/Äther. Zweimaliges Umlösen aus Methanol gab 1.33 g (66%) **6**.

e) 2.00 g der 1:1-Verbindung (**5a** + **5b**) unterwarf man der Hydrogenolyse, wie unter a) beschrieben: 1.75 g (87%) *Aminoalkohol*-Gemisch mit Schmp. 134–137° aus Methanol. Mehrfaches Umlösen erhöhte den Schmp. auf 139–139.5°, ohne Depression mit **6**.

Keine Hydrogenolyse von **5a** wurde erzielt mit LiAlH<sub>4</sub> in Äther sowie mit Ammoniumsulfid oder Schwefelwasserstoff in sied. Äthanol.

1.3-Diphenyl-propanol (**7**): 1.00 g (3.3 mMol) **5a** wurden mit 1.1 g frischer 10proz. *Palladium-Kohle* 4 Stdn. unter *Wasserstoff* geschüttelt. Bei 140° (Bad)/0.001 Torr gingen 0.60 g (85%) blaßgrügelbes Öl über, das nach Redestillation farblos und IR-identisch mit einem aus Benzalacetophenon und LiAlH<sub>4</sub><sup>24)</sup> erhaltenen Präparat war. IR (Film): OH 3330/cm (breit).

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O (212.3) Ber. C 84.87 H 7.60 Gef. C 85.40 H 7.63

<sup>22)</sup> I. Brüning, R. Grashey, H. Hauck, R. Huisgen und H. Seidl, *Org. Syntheses* **46**, 127 (1966).

<sup>23)</sup> H. Wislicenus, *J. prakt. Chem.* (2) **54**, 18 (1896).

<sup>24)</sup> Methode: C. S. Rondestvedt, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 4509 (1951).

Das aus **7** mit *Phenylisocyanat* bereitete *Phenylurethan* kam aus Petroläther in farblosen, bei 84° schmelzenden Nadeln, in IR und Misch-Schmp. mit einem authent. Präparat übereinstimmend (Lit.<sup>25</sup>): Schmp. 83–84°. IR (KBr): C=O 1704, NH 3350/cm.

C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (331.4) Ber. N 4.23 Gef. N 4.35

#### Weitere Nitrone

**2.3.3.5-Tetraphenyl-isoxazolidin (10)**: 1.37 g (5.0 mMol) *Triphenyl-nitron*<sup>26</sup> erwärmte man mit 25 ccm *Styrol* und 100 mg Hydrochinon unter Stickstoff 41 Std. auf 100°. Nach Abziehen des überschüss. Styrols kamen aus Methylenchlorid/Methanol 1.63 g (86%) Addukt, Schmp. 102–103°. IR (KBr): Aromatenbanden 1498, 1599, arom. CH-Wagging 697, 743, 753, 762/cm.

C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>NO (377.5) Ber. C 85.91 H 6.14 N 3.71 Gef. C 85.71 H 6.09 N 3.85

**3-Methyl-2.5-diphenyl-isoxazolidin (11)**: Die Lösung von 3.27 g (30 mMol) *N-Phenylhydroxylamin* in 15 ccm absol. Äthanol versetzte man mit 11.6 ccm (100 mMol) *Styrol*, wenig Hydrochinon und 2.5 ccm (44 mMol) frisch destillierten *Acetaldehyds*. Nach 3 Std. war die exotherme Umsetzung abgeklungen. Man erhitzte 45 Std. unter Stickstoff auf 55–60°; tiefrote Lösung. Die Hochvak.-Destillation gab 4.75 g (66%) orangefarbenes Öl, das nach erneuter Destillation bei 150° (Bad)/0.0003 Torr  $n_D^{20}$  1.5882 zeigte.

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO (239.3) Ber. C 80.30 H 7.16 N 5.85 Gef. C 80.05 H 7.09 N 6.00

#### **2-Methyl-5-phenyl-3-[4-chlor-phenyl]-isoxazolidin (12)**

*N-Methyl-C-[4-chlor-phenyl]-nitron*: Nach 10stdg. Schütteln von 25.0 g (17.8 mMol) *4-Chlor-benzaldehyd* und 100 ccm 2*n* NaOH mit 15.0 g (18.0 mMol) *N-Methylhydroxylammoniumchlorid* in 35 ccm Wasser hatten sich 24.0 g (80%) *Nitron* abgeschieden. Aus Benzol 18 g derbe Spieße mit Schmp. 127–128°.

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClNO (169.6) Ber. C 56.65 H 4.75 N 8.25 Gef. C 56.84 H 4.73 N 8.55

*Reaktion mit Styrol*: Nach 80stdg. Erhitzen von 2.50 g (14.7 mMol) des *Nitrons* mit 6.30 g (60.0 mMol) *Styrol* und 100 mg Hydrochinon unter Stickstoff auf 90° zog man das überschüss. *Styrol* i. Vak. ab. Das gelbe ölige Addukt ging bei 150–160° (Bad)/0.15 Torr restlos über; 4.00 g (99%) farbloses **12**, das zur Analyse redestilliert wurde.

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClNO (273.7) Ber. C 70.20 H 5.89 N 5.11 Gef. C 70.27 H 5.92 N 5.67

**3-Propyl-2.5-diphenyl-isoxazolidin (13)**: 3.27 g (30 mMol) *N-Phenylhydroxylamin* in 15 ccm absol. Äthanol versetzte man mit 3.2 ccm (35 mMol) *Butyraldehyd* (frisch destilliert), 11.6 ccm (101 mMol) *Styrol* und etwas Hydrochinon. Nach 43stdg. Erwärmen auf 65° engte man i. Vak. ein und destillierte bei 170–190° (Bad)/0.001 Torr 7.90 g (99%) gelbes Öl; nach Redestillation betrug  $n_D^{25}$  1.5722.

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO (267.4) Ber. C 80.86 H 7.92 N 5.24 Gef. C 81.21 H 8.01 N 5.38

**3-Propyl-2-cyclohexyl-5-phenyl-isoxazolidin (14)**: *C-Propyl-N-cyclohexyl-nitron* wurde aus *N-Cyclohexylhydroxylamin* und *Butyraldehyd* bereit<sup>27</sup>; nach Destillation bei 100° (Bad)/0.004 Torr kristallisierte das *Nitron* aus Petroläther mit Schmp. 49–50° (Lit.<sup>27</sup>): 34°.

<sup>25</sup>) F. Straus und H. Grindel, Liebigs Ann. Chem. **439**, 276, 295 (1924).

<sup>26</sup>) H. Staudinger und K. Miescher, Helv. chim. Acta **2**, 568 (1919).

<sup>27</sup>) H. Krimm, Chem. Ber. **91**, 1057 (1958).

2.52 g (15.4 mMol) Nitron reagierten mit 75 mMol Styrol und etwas Hydrochinon 22 Stdn. unter Stickstoff bei 98°. Das Addukt ging bei 140–150° (Bad)/0.001 Torr als blaßgelbes Öl über: 4.15 g (98%). Bei der Redestillation änderte sich  $n_D^{25}$  1.5252 nicht mehr.

$C_{18}H_{27}NO$  (273.4) Ber. C 79.07 H 9.95 N 5.12 Gef. C 79.32 H 10.06 N 5.53

2-Phenyl-1.5.6.10b-tetrahydro-2H-isoxazolo[3.2-a]isochinolin (**15**): 2.70 g (18.3 mMol) 3.4-Dihydro-isochinolin-N-oxid<sup>28)</sup> erwärmte man mit 73 mMol Styrol und wenig Hydrochinon 22 Stdn. im 95°-Bad. Nach Einengen i. Vak. kristallisierte der Rückstand; aus Petroläther 3.79 g (82%) blaßgelbe Kristalle mit Schmp. 116–117°. Mehrfaches Umlösen aus Methanol gab farblose, bei 118.5–119° schmelzende Nadeln.

$C_{17}H_{17}NO$  (251.3) Ber. C 81.24 H 6.82 N 5.57 Gef. C 81.24 H 7.02 N 5.54

<sup>28)</sup> E. Schmitz, Chem. Ber. **91**, 1488 (1958).