

Rolf Huisgen, Hans Hauck¹⁾, Rudolf Grashey²⁾ und Helmut Seidl³⁾

1.3-Dipolare Cycloadditionen, XLIII⁴⁾

Isoxazolidine aus Nitronen mit α,β -ungesättigten Carbonestern oder Nitrilen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 13. Februar 1968)

Additionen der Nitrone an Acrylsäureester oder Acrylnitril finden schon bei Raumtemperatur statt und liefern sehr gute Ausbeuten an Isoxazolidin-5-carbonestern bzw. -5-nitrilen. Mit Crotonsäureester, *p*-Nitro-zimtsäureester und 3.3-Dimethyl-acrylsäureester kehrt sich die Additionsrichtung bezüglich der Carbonester-Gruppe um; diastereomere Isoxazolidin-4-carbonester sind das Resultat. Die Reversibilität dieser Cycloaddition macht die Unterscheidung von kinetischem und thermodynamischem Reaktionsabschluß nötig.

A. Acrylsäureester

α,β -Ungesättigte Carbonylverbindungen gehören zu den aktivsten Dipolarophilen⁵⁾. Wir erhielten aus *C,N*-Diphenyl-nitron (1) und überschüssigem Acrylsäure-äthylester nach 4 Stdn. in siedendem Benzol quantitativ das Isoxazolidin 2; später fanden wir, daß sich die Cycloaddition schon bei Raumtemperatur glatt vollzieht.

Die Reduktion von 2 mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte 98% des Carbinols 3, dessen IR-Spektrum alle Banden aufwies, die dem strukturell gesicherten Allylalkohol-Addukt des *C,N*-Diphenyl-nitrons⁶⁾ zukommen. Die fraktionierte Kristallisation der Phenylurethane lehrte, daß es sich bei 3, somit auch beim öligen Addukt 2, um Gemische von Diastereomeren handelte, die sich in der relativen Konfiguration in 3- und 5-Position des Isoxazolidin-Ringes unterscheiden. Bevorzugt trat bei der Acrylsäureester-Addition diejenige Konfigurationsreihe auf, die bei der 1-Anlagerung an Allylalkohol Nebenprodukt war und umgekehrt⁷⁾.

¹⁾ Aus der Dissertat. H. Hauck, Univ. München 1963.

²⁾ Versuche von R. Grashey, München 1959/60.

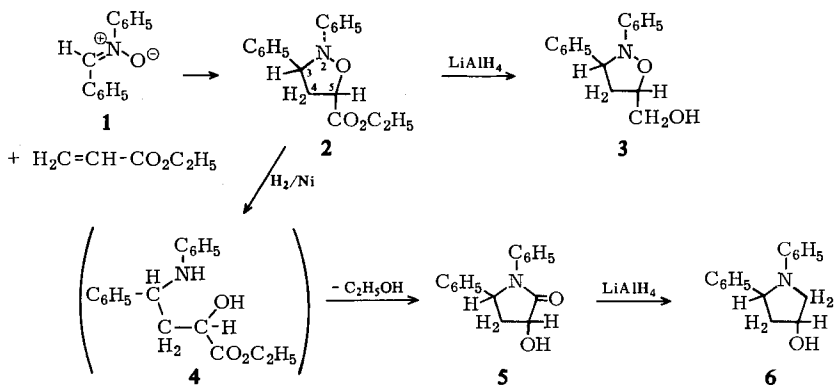
³⁾ Aus der Dissertat. H. Seidl, Univ. München 1964.

⁴⁾ XLII. Mittel.: R. Huisgen, R. Grashey, H. Seidl und H. Hauck, Chem. Ber. 101, 2559 (1968), vorstehend.

⁵⁾ R. Huisgen, Angew. Chem. 75, 742, 747 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 633, 638 (1963).

⁶⁾ R. Huisgen, R. Grashey, H. Hauck und H. Seidl, Chem. Ber. 101, 2043 (1968).

⁷⁾ Vorläuf. Mitteil. über Acrylester-Addukte: R. Huisgen, Angew. Chem. 75, 604, 627 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 565, 588 (1963).



Auch bei der Hydrogenolyse des Isoxazolidins **2** am Nickel-Kontakt wurde offenbar, daß sich die Carbonester-Funktion in der 5-Stellung befindet. Der Aminoalkohol **4** verlor Äthanol unter Bildung des α -Hydroxy-lactams **5**, das zu 96% anfiel; der unscharfe Schmp. wies wieder auf ein Stereoisomeren-Gemisch. Die Amid I-Bande bei 1680/cm befindet sich mit einem γ -Lactam, nicht aber mit einem β -Lactam in Einklang. Das letztere hätte aus dem Acrylester-Addukt umgekehrter Orientierung bei der Hydrogenolyse, allerdings kaum spontan, entstehen müssen. Lithiumaluminiumhydrid reduzierte das Amid-Carbonyl von **5**; die Hydroxyl-Funktion blieb im Produkt **6** erhalten.

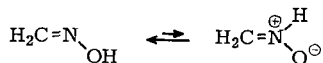
Schon nach wenigen Stdn. bei 20° war die Addition von **1** an Acrylsäure-methylester abgeschlossen. Die Methylsignale des NMR-Spektrums ließen ein 57 : 43-Verhältnis der beiden Diastereomeren von **7** erkennen.

	R ¹	R ²	R ³			
	7	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃		
	8	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅		
	9	n-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅		13
	10	n-C ₃ H ₇	c-C ₆ H ₁₁	CH ₃		
	11		CH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅		
	12		CH ₂ -CH ₂	CH ₃		14

Mit hohen Ausbeuten vollzogen sich die analogen Cycloadditionen von vier weiteren Nitronen an Acrylsäure-äthylester bzw. -methylester zu den Isoxazolidin-5-carbonestern **8–12**. **8** ließ sich mit dem Allylalkohol-Addukt⁶⁾ des *N*-Methyl-*C*-phenyl-nitrons strukturell verknüpfen. An zwei Beispielen wurde die Hydrierung zu den γ -Lactamen **13** und **14** ausgeführt. Bei der Bildung von **14** aus dem *Dihydroisochinolin-N-oxid*-Addukt **12** durch Hydrogenolyse zeigten wir, daß die Lactamierung des zugehörigen Aminoalkohols schon bei Raumtemperatur, nicht erst bei der Hochvakuum-Destillation stattfand.

Die Umsetzung des *C-Propyl-N-phenyl-nitrons* mit Äthyl-acrylat zu **9** wurde in situ, d.h. mit einer alkohol. Lösung von *N*-Phenyl-hydroxylamin und Butyraldehyd, vorgenommen. Es gibt Anhaltspunkte dafür, daß die meisten Nitron-Additionen an Acrylsäureester zu *diastereomeren* Isoxazolidin-5-carbonestern (gleiche Additionsrichtung) führen. Die Orientierung ist somit die gleiche, wie sie bei Nitron-Anlagerungen an andere monosubstituierte Äthylene beobachtet wurde^{4,6,8}).

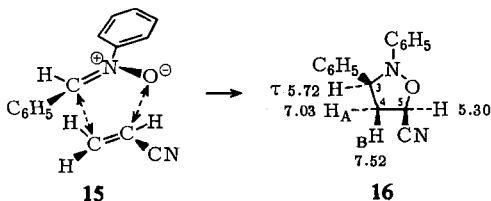
Delpierre und *Lamchen*⁹) addierten methylierte *Pyrrolin-N-oxide* an Acrylsäure-äthylester und beobachteten die gleiche Additionsrichtung. Addukte an Acrylnitril wurden ohne konstitutionelle Sicherung beschrieben^{9,10}). *Tartakovskii* und Mitarbb.¹¹) zeigten, daß dem Methylester des *aci*-Phenylnitromethans Nitron-Aktivität zukommt; die Cycloadditionen an Acrylsäure-methylester und -nitril vollzogen sich ebenfalls mit obiger Orientierung. *Ochiai*, *Obayashi* und *Morita*¹²) erzielten Additionen des Formaldoxims an die eben erwähnten Dipolarophile. Ester- und Nitrilfunktion traten wiederum in 5-Stellung des Isoxazolidins auf¹³). Um Formaldoxim in einen 1,3-Dipol zu überführen, muß man eine Tautomerie



annehmen. Bekanntlich findet die Alkylierung des Oximat-Anions an O und N nebeneinander statt.

B. Acrylnitril

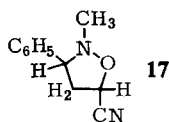
Aus der Anlagerung des *C,N-Diphenyl-nitrons* an Acrylnitril bei Raumtemperatur ging quantitativ und sterisch einheitlich das 2,3-Diphenyl-5-cyan-isoxazolidin (**16**) hervor. 1,3-Dipol und Dipolarophil finden sich im Zwei-Ebenen-Orientierungskomplex^{5,8}) gemäß **15** so angeordnet, daß *N*-Phenyl und Nitrilgruppe *transoid* stehen. Die höhere Stereoselektivität der Anlagerung an Acrylnitril, verglichen mit der an Acrylsäureester, ist erstaunlich.



Das NMR-Spektrum (CCl_4) von **16** bewies Konstitution und Konfiguration. Wie für ein 5-Cyan-isoxazolidin erwartet, treten 3-H und 5-H bei tiefem Feld als Doppeldubletts auf, von den beiden Methylenprotonen H_A und H_B aufgespalten. Daß die Zuordnung (3-H bei τ 5.72, 5-H bei 5.30 oder umgekehrt) nicht ganz sicher ist, berührt die weiteren Schlußfolgerungen nicht.

- ⁸) R. Huisgen, R. Grashey, H. Hauck und H. Seidl, Chem. Ber. **101**, 2548 (1968).
- ⁹) G. R. Delpierre und M. Lamchen, J. chem. Soc. [London] **1963**, 4693.
- ¹⁰) C. W. Brown, K. Marsden, M. A. T. Rogers, C. M. B. Tylor und R. Wright, Proc. chem. Soc. [London] **1960**, 254.
- ¹¹) V. A. Tartakovskii, S. S. Smagin, I. E. Chlenor und S. S. Novikov, Bull. Acad. Sci. USSR, Chem. Div. (Engl. Transl., Consultants Bureau, New York) **1965**, 534.
- ¹²) M. Ochiai, M. Obayashi und K. Morita, Tetrahedron [London] **23**, 2641 (1967).
- ¹³) Vgl. A. Lablache-Combiere, M. L. Villaume und R. Jacquesy, Tetrahedron Letters [London] **1967**, 4959.

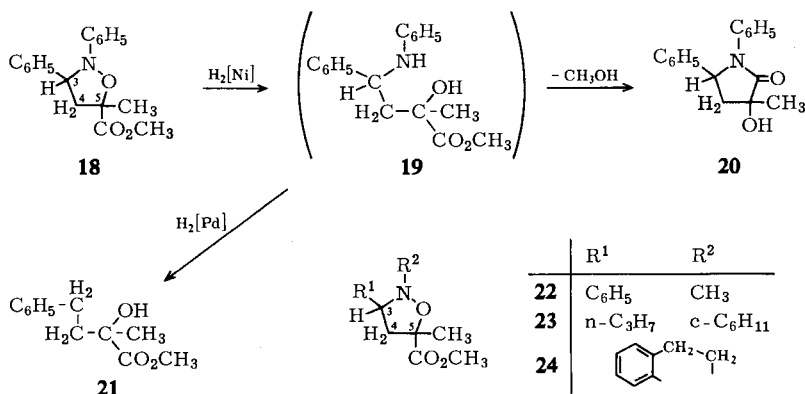
Von den Methylenprotonen tritt das bei tieferem Feld als Doppeltriplett, das andere als Doppelquadruplett auf. Die Signalgruppen des 3-H und 5-H enthalten eine gemeinsame Kopplungskonstante ($J_{3,4A} = J_{4A,5} = 8.2$ Hz), die sich nur im Signal von 4-H_A wiederfindet (daher *Triplet*-Aufspaltung des 4-H_A durch 3-H und 5-H). Das Proton H_A muß sich aus folgenden Gründen *cis*-ständig zu 3-H und 5-H befinden: 1) Die *trans*-Kopplungen sind kleiner ($J_{3,4B} = 6.2$, $J_{4B,5} = 4.0$ Hz); 2) die in der Δ^2 -Isoxazolin-Reihe ermittelten Einflüsse von Substituenten auf die chemische Verschiebung von *cis-vic.* und *trans-vic.* Protonen¹⁴⁾ lassen für H_A eine um τ 0.3–0.4 kleinere chemische Verschiebung erwarten als für H_B. Damit ist indirekt die *cis*-Stellung von Phenyl und Cyanrest dargetan.



Weniger stereoselektiv trat *N*-Methyl-*C*-phenyl-nitron mit Acrylnitril bei Raumtemperatur zusammen. Die Methyl-Singulets des NMR-Spektrums wiesen auf ein 61 : 39-Verhältnis der diastereomeren Addukte 17.

C. Methacrylsäure-methylester

Aus der Umsetzung des *C,N*-Diphenyl-nitrons (1) mit überschüssigem Methacrylsäureester bei 70° gingen 97% des Addukts 18 in zwei Diastereomeren (96 : 4) hervor, von denen das Hauptprodukt — es sei 18a genannt — durch wiederholte Kristallisation rein erhalten wurde. Die Erwartung, daß sich Methyl- und Methoxycarbonyl-Gruppe in Stellung 5 des Isoxazolidins befinden, fand sich in den NMR-Spektren von 18 als Roh- und Reinprodukt erfüllt. Das 3-H wird durch die 4-Methylen-Protonen aufgespalten; die letzteren erscheinen in zwei Doppeldoublets (ABM-Spektrum).



Die Hydrierung bestätigte Formel 18. Am Raney-Nickel-Kontakt blieb die Hydrogenolyse von 18a auf der Stufe des Aminoalkohols 19 stehen, der seinerseits spontan und quantitativ in das Hydroxylactam 20 überging. Mit Palladium unterlag zusätzlich die C–N-Bindung von 19 der Hydrogenolyse; unter Anilin-Abspaltung faßte man zu 89% den 2-Hydroxy-2-methyl-4-phenyl-buttersäure-methylester (21); die freie Säure wurde mit synthet. Material¹⁵⁾ identifiziert.

¹⁴⁾ R. Sustmann, R. Huisgen und H. Huber, Chem. Ber. **100**, 1802 (1967).

¹⁵⁾ A. J. Attwood, A. Stevenson und J. F. Thorpe, J. chem. Soc. [London] **1923**, 1755.

Die analogen Cycloadditionen des *N*-Methyl-*C*-phenyl-nitrons und des *C*-Propyl-*N*-cyclohexyl-nitrons zu **22** bzw. **23** vollzogen sich mit 97- bzw. 96proz. Ausbeute. Das quantitativ gebildete Dihydroisochinolin-*N*-oxid-Addukt **24**, ein Stereoisomeren-Gemisch, aus dem nur ein Isomeres (**24a**) rein isoliert wurde, verriet im NMR-Spektrum die gleiche Additionsrichtung. Für das Cycloaddukt aus 5.5-Dimethyl- Δ^1 -pyrrolin-*N*-oxid und Methyl-methacrylat erschlossen Murray und Turner¹⁶⁾ aus dem NMR-Spektrum des Jodmethylats eine analoge Orientierung. Dagegen wurden diastereomere Addukte aus *C*-Methyl-*N*-äthyl-nitron und Methacrylsäure-methylester als 3.4-Dimethyl-2-äthyl-isoxazolidin-4-carbonester angesprochen¹⁷⁾; diese Orientierung — umgekehrt zu der aller anderen Nitrone — gründet sich auf ein nicht beschriebenes NMR-Spektrum.

D. Reversibilität einiger Nitron-Additionen

Wie die *Diels-Alder*-Reaktion ist auch die 1.3-Dipolare Cycloaddition prinzipiell reversibel. Allerdings treten bei der Thermolyse von Cycloaddukten häufig andere Spaltungsreaktionen in den Vordergrund. Rogers et al.¹⁰⁾ machten zuerst auf die Umkehrbarkeit von Nitron-Additionen aufmerksam.

Warum ist diese Reversibilität vor allem bei den Nitron-Anlagerungen an α,β -ungesättigte Carbonester zu erwarten? Die Reaktionsenthalpie ist hier um ca. 4 kcal — in dieser Größenordnung dürfte die bei der Cycloaddition verloren gehende Konjugationsenergie des Acrylsäureesters liegen — geringer als bei der Anlagerung an gewöhnliche Alkene. Da es sich bei den α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen um die aktivsten Dipolarophile handelt¹⁸⁾, liegt die Aktivierungsschwelle besonders tief, ist auch von der Produktseite her erreichbar.

Nach der Hochvakuum-Destillation des Acrylsäureester-Addukts **2** ließen sich im Destillat, in Abhängigkeit von der Destillationsdauer, bis zu 19% *C,N*-Diphenyl-nitron (**1**) nachweisen. Die Destillation der schwerer flüchtigen Dihydroisochinolin-*N*-oxid-Addukte **11** und **24** bei ca. 150° Badtemperatur war gar von 54 bzw. 80% Rückspaltung begleitet.

Die Reversibilität legt die Möglichkeit unterschiedlicher kinetischer und thermodynamischer Reaktionsabschlüsse nahe. Delpierre und Lamchen⁹⁾ beobachteten bereits, daß 5.5-Dimethyl- Δ^1 -pyrrolin-*N*-oxid mit Äthyl-acrylat bei 20° den Isoxazolidin-5-carbonester, bei 100° dagegen den thermodynamisch stabileren 4-Carbonester ergab.

Bei unserem Testobjekt, der Anlagerung des Dihydroisochinolin-*N*-oxids an Methyl-methacrylat, kam es beim Übergang zur thermodynamischen Produktbestimmung nicht zur Bildung eines Strukturisomeren, sondern nur zur Stereoäquillibrierung. Die Daten der Tab. lehren, daß die beiden Diastereomeren von **24**, die sich in der relativen Konfiguration in 3- und 5-Stellung unterscheiden, bei Raumtemperatur im kinetischen 94 : 6-Verhältnis auftraten; nach längerem Erhitzen auf 100° war bei einem 50 : 50-Adduktverhältnis vermutlich das Gleichgewicht erreicht.

¹⁶⁾ B. G. Murray und A. F. Turner, J. chem. Soc. [London] C 1966, 1338.

¹⁷⁾ E. H. De La Mare und G. M. Coppinger, J. org. Chemistry 28, 1068 (1963).

¹⁸⁾ Über die kinetische Ermittlung von Dipolarophilen-Aktivitäten wird gesondert berichtet; vgl. I. c.³⁾.

Kinetischer und thermodynamischer Reaktionsabschluß bei der Addition des Dihydroisochinolin-*N*-oxids an Methacrylsäure-methylester; NMR-Analyse der beiden Diastereomeren von **24**

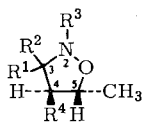
Reaktionsbedingungen	Intensitätsverhältnis		Mittelwert 24a : 24b
	C—CH ₃	O—CH ₃	
3 Stdn. 20°	95 : 5	93 : 7	94 : 6
3 Stdn. 20°, 10 Min. 150°	77 : 23	77 : 23	77 : 23
2 Stdn. 80°, 10 Min. 150°	56 : 44	58 : 42	57 : 43
60 Stdn. 100°	50 : 50	49 : 51	50 : 50

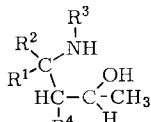
E. β -Substituierte Acrylsäureester

Aus der einheitlichen Lenkung der Carbonester-Gruppe des Dipolarophils in die Isoxazolidin-5-Stellung läßt sich nicht erkennen, ob diese Additionsrichtung nur sterisch oder zusätzlich auch elektronisch begünstigt ist. *Diphenylnitrilimin* addiert sich an Acrylsäureester einheitlich; beim Crotonsäureester werden die beiden Additionsrichtungen im 64 : 36-Verhältnis beschriftet¹⁹⁾.

Es bedeutete eine Überraschung, daß bei der Umsetzung des *C,N*-Diphenyl-nitrons (**1**) mit *Crotonsäure-äthylester* oder *-methylester* zu 96 bzw. 92% Addukte einheitlicher Additionsrichtung entstanden, die die Carbonester-Funktion in *4-Stellung* tragen (**25** und **26**). Man muß wohl annehmen, daß jetzt, also bei vergleichbarer *sterischer* Belastung der beiden ungesättigten Zentren des Dipolarophils, ein *elektronischer* Substituenteneinfluß die Orientierung bestimmt.

Das NMR-Spektrum (CCl₄) des Methylesters **26** bewies eindeutig die Orientierung. Das 5-H erscheint als Doppelquadruplett bei τ 5.70; 3-H und 4-H treten als Dublett bei 4.94 bzw. als Doppeldublett bei 6.98 auf.

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
	25	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	30
	26	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CO ₂ CH ₃	
	27	H	C ₆ H ₅	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	
	28	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	31
	29	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	CO ₂ C ₂ H ₅		
		H	C ₆ H ₅	CH ₂ OH		32



Wie vor allem die Estermethyl-Signale lehren, fand sich im öligen Addukt **26** ein Diastereomeres zu ca. 15% beigemischt. $J_{3,4} = 6.9$ Hz legte eine *trans*-Konfiguration von Phenyl- und Estergruppe in 3- und 4-Stellung des Hauptprodukts von **26** nahe. Auch im NMR-Spektrum des Äthylesters **25** deuten doppelt auftretende Methylsignale auf ein 85 : 15-Gemisch von Stereoisomeren.

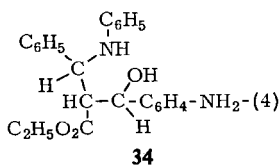
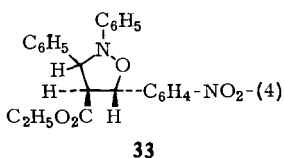
Die Nickel-katalysierte Hydrierung von **25** lieferte den nicht zum Lactam-Ringschluß befähigten Amino-hydroxy-carbonsäureester **30**; 62% kristallines, einheitliches **30** gingen also aus dem Hauptisomeren von **25** hervor. Lithiumaluminiumhydrid bzw.

¹⁹⁾ R. Huisgen, R. Sustmann und G. Wallbillich, Chem. Ber. **100**, 1786 (1967).

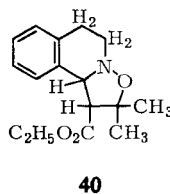
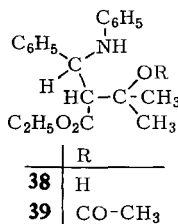
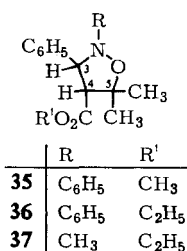
Natrium in flüss. Ammoniak überführte **30** in das Diol **32**. Mit Wasserstoff und Platin in Eisessig wurde einer der Phenylreste von **30** zum Cyclohexyrling abgesättigt, ohne daß die N-Funktion der Hydrogenolyse unterlag.

Das sterisch anspruchsvolle *Triphenyl-nitron* erbrachte nach 48stdg. Erhitzen mit *Crotonsäure-äthylester* auf 90° 80% einheitliches kristallines Addukt **28**. Der NMR-Befund sowie die katalytische Hydrierung zu 94% **31** bewiesen die gleiche Additionsrichtung. Die Strukturvorschläge für die Addukte **27** und **29** des *N-Methyl-C-phenyl-nitrons* und des Δ^1 -*Pyrrolin-N-oxids* beruhen auf Analogieschluß. Auch dem Addukt des 5.5-Dimethyl- Δ^1 -pyrrolin-*N-oxids* an Crotonester wurde die gleiche Orientierung zugeschrieben¹⁶⁾.

p-Nitro-zimtsäure-äthylester vereinigte sich mit **1** bei 80° zu 90% eines kristallinen Addukts **33**, das unter Verbrauch von 4 Moläquiv. Wasserstoff zu **34** hydriert wurde.



Vermag schon eine Methylgruppe die Additionsrichtung des Acrylsäureesters umzukehren, so bestand an der Orientierung in den Addukten des 3.3-Dimethylacrylsäure-methylesters bzw. -äthylesters kein Zweifel. Das bei 100° bereitete und nach Hochvakuum-Destillation zu 97% isolierte *C,N-Diphenyl-nitron*-Addukt **35** enthielt zwei Diastereomere im 80:20-Verhältnis. Beide zeigen AB-Spektren für die 3- und 4-ständigen Protonen. Im Hauptprodukt fand man $J_{3,4} = 9.2$ Hz, im Nebenprodukt $J_{3,4} = 8.2$ Hz; der Unterschied erscheint für eine Konfigurationszuordnung reichlich klein.

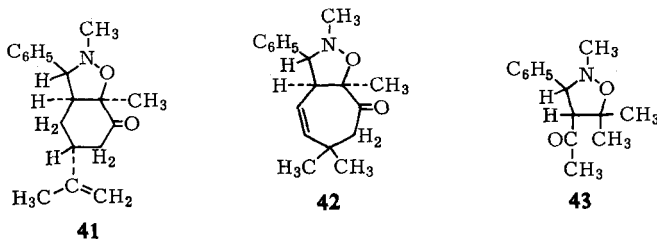


Die Ringöffnung wurde am Äthylester **36** ausgeführt, der laut NMR-Spektrum ebenfalls als 80:20-Gemisch zweier Stereoisomere vorlag. Das Hauptprodukt kristallisierte langsam und lieferte bei der Hydrogenolyse quantitativ den Amino-hydroxy-carbonester **38**. Dieser war hochvakuum-destillierbar und erbrachte auch beim Erhitzen mit Oxalsäure kein Lactam; mit Pyridin/Acetanhydrid erhielt man lediglich das *O*-Acetyl-Derivat **39**. Mit Wasserstoff und Palladium erlitt **38** (ähnlich wie **30**) nicht die sonst übliche⁶⁾ Benzylanilin-Hydrogenolyse; mit Platin in Eisessig wurde einer der Phenylreste von **38** hydriert.

Für die Addukte **37** und **40** des *N-Methyl-C-phenyl-nitrons* sowie des *Dihydroisochinolin-N-oxids* an den gleichen Dipolarophil wurde eine analoge Orientierung angenommen.

F. α,β -Ungesättigte Ketone

N-Methyl-*C*-phenyl-nitron trat mit *Carvon*, *Eucarvon* (1.1.4-Trimethyl-cycloheptadien-(4.6)-on-(3)) und *Mesityloxid* zu öligen 1:1-Addukten zusammen, für die nur Elementaranalysen, aber noch keine Konstitutionsbeweise vorliegen. Die Formeln **41**–**43** können auf Grund der bisher beobachteten Orientierungsphänomene als wahrscheinlich gelten.



Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für Sachbeihilfen. Für die Ausführung zahlreicher Mikroanalysen schulden wir Herrn *H. Schulz* und Frau *M. Schwarz* Dank; an einigen Versuchen war Fräulein *H. Leitermann* beteiligt.

Beschreibung der Versuche

Die *NMR-Spektren* wurden mit dem Gerät *Varian A-60* unter Verwendung von Tetramethylsilan als innerem Standard, die *IR-Spektren* mit dem *Leitz-Spektrophotometer*, Modell III, aufgenommen. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Acrylsäureester

2.3-Diphenyl-isoxazolidin-carbonsäure-(5)-äthylester (2): 5.00 g (25.3 mMol) *C.N-Diphenyl-nitron (1)* und 25.0 g (250 mMol) *Acrylsäure-äthylester* wurden in 40 ccm siedendem Benzol 4 Stdn. unter Stickstoff zur Reaktion gebracht. Nach Entfernen des Lösungsmittels und überschüss. Dipolarophils i. Vak. hinterblieben 7.55 g (100%) öliges **2**.

IR (Film): C=O 1739, arom. CH-Wagging 758, 697/cm.

Da bei Reinigungsversuchen durch Destillation teilweise Rückspaltung eintrat (s. unten), überführte man **2** mit *Benzylamin* in das *2.3-Diphenyl-isoxazolidin-carbonsäure-(5)-benzylamid*: farblose, verfilzte Nadeln (Äther/Cyclohexan) mit Schmp. 147–147.5°.

$C_{23}H_{22}N_2O_2$ (358.4) Ber. C 77.04 H 6.19 N 7.82 Gef. C 77.21 H 6.50 N 7.84

Zur quantitativen Verfolgung der *thermischen Rückspaltung* destillierte man 15 g **2** langsam bei 170° (Bad)/0.01 Torr. Aus dem ersten Destillatanteil (3.22 g) schieden sich mit 3*n* schwefelsaurer, äthanol. 2.4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung momentan 582 mg *Benzaldehyd-2.4-dinitro-phenylhydrazon* mit Schmp. 237–238° ab, 19% zurückgebildetem und hydrolysiertem Nitron **1** entsprechend, das zum Teil bereits aus dem Destillat auskristallisiert war.

Reduktionsprodukte von **2**

a) *5-Hydroxymethyl-2.3-diphenyl-isoxazolidin (3)*: Zu einer Lösung von 7.54 g (25.4 mMol) **2** in 20 ccm absol. Äther tropfte man bei 20° unter Rühren eine äther. *Lithiumaluminium-*

hydrid-Lösung (1.3 Moläquiv.), erwärmte 30 Min. zum Sieden und versetzte mit Wasser und 2*n* HCl. Die entsäuerte und getrocknete Ätherphase hinterließ nach dem Einengen i. Vak. 6.35 g (98%) **3**.

IR (Film): O—H 3390 (breit), C—OH 1029, arom. CH-Wagging 696, 757/cm. Das Spektrum gleicht weitgehend demjenigen des **1**-Addukts⁶⁾ an Allylalkohol.

Mit *Phenylisocyanat* vereinigte sich das Reduktionsprodukt **3** zu einem Gemisch *diastereomerer Phenylurethane*. Das aus Tetrachlorkohlenstoff auskristallisierende *Hauptprodukt* mit Schmp. 114—115.5° wurde durch Misch-Schmp. und IR-Vergleich (in KBr: N—H 3330, C=O 1715, Amid-II 1530, arom. CH-Wagging 692, 734, 752, 767/cm) mit dem Minder-mengen-Phenylurethan des *Allylalkohol-Addukts*⁶⁾ identifiziert. Fraktionierte Kristallisation des Rohmaterials aus Äthanol unter Aufarbeitung der schwererlöslichen Anteile führte zu einem *Nebenprodukt* mit Schmp. 153—154.5°. Seine Identität mit dem Hauptmengen-Phenylurethan des Allylalkohol-Addukts⁶⁾ wurde wiederum durch Misch-Schmp. und Spektrenvergleich bewiesen.

IR (KBr): N—H 3380, C=O 1725, Amid-II 1529, C—O 1215, arom. CH-Wagging 690, 737 (Schulter), 749/cm.

Mit *p*-Nitro-benzoylchlorid lieferte **3** ein *p*-Nitro-benzoat vom Schmp. 142—143°. IR (KBr): C=O 1720, NO₂ 1360 und 1523, C—O 1276/cm.

C₂₃H₂₀N₂O₅ (404.4) Ber. C 68.30 H 4.99 N 6.93 Gef. C 67.88 H 5.12 N 6.99

b) *3-Hydroxy-1.5-diphenyl-pyrrolidon-(2)* (**5**): 7.54 g (25.4 mMol) **2** absorbierten in Äthanol über *Raney-Nickel* innerhalb von 20 Stdn. 760 ccm *Wasserstoff* (1.2 Moläquiv.). Nach Filtrieren und Abziehen des Lösungsmittels destillierte man bei 160° (Bad), später bei 180 bis 190° (Bad)/0.005 Torr. Aus Methanol schieden sich 6.14 g (96%) farbloses **5** mit Schmp. 190—195° ab. Auch nach dreimaligem Umlösen aus Methanol schmolz **5** immer noch un-scharf bei 192—200°, ein Epimerengemisch verratend.

IR (KBr): O—H 3340, Lactam-C=O 1680, C—O 1112, arom. CH-Wagging 697, 736, 760/cm.

C₁₆H₁₅NO₂ (253.3) Ber. C 75.87 H 5.97 N 5.53
Gef. C 75.51 H 6.03 N 5.59
Mol.-Gew. 265 (osmometr. in Chloroform)

c) *3-Hydroxy-1.5-diphenyl-pyrrolidin* (**6**): Zu 5 Äquiv. *LiAlH₄* in sied. Tetrahydrofuran ließ man in 2 Stdn. 1.30 g (5.14 mMol) **5** in 50 ccm des gleichen Lösungsmittels zutropfen und kochte weitere 3 Stdn. unter Rückfluß. Nach Aufarbeitung mit wenig 40proz. Kalilauge saugte man vom Aluminiumhydroxid ab, wusch mit Tetrahydrofuran und Methylenchlorid und engte ein. Bei 140—165° (Bad)/0.002 Torr gingen 0.94 g (77%) rohes **6** über. Aus Benzol/Petroläther schieden sich 0.61 g (50%) eines cremefarbenen Pulvers mit Schmp. 80—85° ab. Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther und schließlich aus Cyclohexan erhöhte den Schmp. auf 88—90°. IR (KBr): O—H 3260/cm.

C₁₆H₁₇NO (239.3) Ber. C 80.30 H 7.16 N 5.85 Gef. C 79.78 H 7.40 N 5.45

Versuche, **6** durch Erhitzen mit Palladium zum 1.2-Diphenyl-pyrrol zu dehydrieren und dehydratisieren, waren nicht erfolgreich.

2.3-Diphenyl-isoxazolidin-carbonsäure-(5)-methylester (**7**): 200 mg (1.0 mMol) **1** löste man in 5 ccm (56 mMol) *Acrylsäure-methylester*, bewahrte 8 Stdn. bei 20° auf und entfernte den überschüss. Dipolarophil i. Vak.: 290 mg (100%) **7**.

NMR (CCl₄): zwei OCH₃ bei τ 6.28 und 6.33 (s) im Verhältnis 43 : 57.

2-Methyl-3-phenyl-isoxazolidin-carbonsäure-(5)-äthylester (8): 2.70 g (20.0 mMol) *N-Methyl-C-phenyl-nitron* erwärmte man mit 10.0 ccm (92 mMol) *Acrylsäure-äthylester* unter Stickstoff 21 Stdn. auf 110°. Bei 140° (Bad)/0.0005 Torr gingen 4.65 g (99%) **8** über, das nach 2maliger Redestillation n_D^{25} 1.5172 zeigte.

IR (Film): C=O 1727, C—O 1195, arom. CH-Wagging 694, 748/cm.

C₁₃H₁₇NO₃ (235.3) Ber. C 66.36 H 7.28 N 5.95 Gef. C 66.58 H 7.29 N 5.96

Lithiumalanat-Reduktion von 8: 5.35 g (22.3 mMol) **8** wurden in absol. Äther mit 1.1 Mol-äquiv. *LiAlH₄* in Äther versetzt. Nach 30 Min. Rückflußkochen arbeitete man mit 40proz. Kalilauge auf. Aus der eingeeengten und in Petroläther aufgenommenen organischen Phase schieden sich 3.11 g (72%) *2-Methyl-5-hydroxymethyl-3-phenyl-isoxazolidin* ab, das nach Umlösen aus dem gleichen Solvens bei 86—88° schmolz.

IR (KBr): O—H 3205, C—O 1054, arom. CH-Wagging 704, 762/cm.

Das Reduktionsprodukt erwies sich durch Misch-Schmp. und IR-Vergleich mit dem *Allylalkohol-Addukt an N-Methyl-C-phenyl-nitron*⁶⁾ als identisch.

3-Propyl-2-phenyl-isoxazolidin-carbonsäure-(5)-äthylester (9): Die Lösung von 2.20 g (20.0 mMol) *Phenylhydroxylamin* und 2.10 g (29.2 mMol) *Butyraldehyd* in 10.0 ccm Äthanol wurde mit 20.0 ccm (185 mMol) *Acrylsäure-äthylester* 60 Stdn. auf 85° erwärmt und anschließend i. Vak. eingeengt. Die Destillation bei 120—170° (Bad)/0.01 Torr lieferte 5.03 g (96%) **9**. Nach 2maliger Redestillation zeigte das bei 114°/0.001 Torr siedende Addukt n_D^{25} 1.5162.

IR (Film): C=O 1739; arom. CH-Wagging 694, 759/cm.

C₁₅H₂₁NO₃ (263.3) Ber. C 68.41 H 8.04 N 5.32 Gef. C 68.75 H 8.04 N 5.50

3-Hydroxy-5-propyl-1-phenyl-pyrrolidon-(2) (13): Das Addukt **9** nahm in Äthanol am *Raney-Nickel*-Kontakt 1 Moläquiv. *Wasserstoff* auf. Beim Versetzen des Hochvak.-Destillats mit Petroläther isolierte man an Stelle des Aminoalkohols das γ -*Lactam 13* in hoher Ausb.; aus Benzol farblose Kristalle mit Schmp. 139—141.5°.

IR (KBr): O—H 3370 (scharf), Lactam-C=O 1670/cm.

C₁₃H₁₇NO₂ (219.3) Ber. C 71.20 H 7.82 N 6.39 Gef. C 71.47 H 7.91 N 6.53

3-Propyl-2-cyclohexyl-isoxazolidin-carbonsäure-(5)-methylester (10): 3.70 g (21.9 mMol) *C-Propyl-N-cyclohexyl-nitron* erwärmte man mit 10.0 ccm (113 mMol) *Acrylsäure-methylester* 24 Stdn. unter Stickstoff auf 85°. Bei 100—120° (Bad)/0.6 Torr gingen 4.77 g (85%) **10** über, das nach zweimaliger Redestillation bei 155° (Bad)/0.001 Torr n_D^{25} 1.4770 zeigte.

IR (Film): C=O 1740, C—O 1204/cm.

C₁₄H₂₅NO₃ (255.4) Ber. C 65.85 H 9.87 N 5.49 Gef. C 65.94 H 9.79 N 5.95

1.5.6.10b-Tetrahydro-2H-isoxazolo[3.2-a]isochinolin-carbonsäure-(2)-äthylester (11): 3.50 g (23.8 mMol) *Dihydroisochinolin-N-oxid* wurden mit 10.0 ccm (92 mMol) *Acrylsäure-äthylester* versetzt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion erwärmte man noch 1 Sde. auf dem Wasserbad und engte dann i. Vak. bis 60° (Bad) ein: 5.82 g (99%) **11** als orangefarbenes Öl.

IR (Film): C=O 1735, C—O 1198/cm. Pikrat, Perchlorat, Sulfat und Hydrochlorid waren nicht kristallin zu erhalten.

Bei Reinigungsversuchen durch Hochvak.-Destillation trat *Rückspaltung* ein. Von 5.61 g (22.7 mMol) **11** gingen bei 140—145° (Bad)/0.01 Torr 4.23 g eines schwach gelben Öls in die nichtgekühlte Vorlage über. Das IR-Spektrum wies mit einer intensiven C=N-Absorption bei 1560/cm auf ein Gemisch von **11** und *Dihydroisochinolin-N-oxid*; das letztere wurde mit

Wasser ausgeschüttelt und als Pikrat mit Schmp. 140–142°²⁰⁾ identifiziert. In einer nachgeschalteten Kühlfalle hatten sich 1.22 g (12.2 mMol) *Äthyl-acrylat* kondensiert, 54% Rückspaltung entsprechend.

1.5.6.10b-Tetrahydro-2H-isoxazolo[3.2-a]isochinolin-carbonsäure-(2)-methylester (12): Die Addition von *Dihydroisochinolin-N-oxid* an *Acrylsäure-methylester* (10 Moläquivv.) vollzog sich in Essigester bereits bei 0°. Aus dem vom Lösungsmittel und Dipolarophil i. Vak. befreiten Reaktionsprodukt schied sich **12** ab. Aus verd. Äthanol kristallisierte ein Diastereomeres mit Schmp. 100–101.5°.

2-Hydroxy-3-oxo-2.3.5.6-tetrahydro-1H-pyrrolo[2.1-a]isochinolin (14): 2.78 g (11.9 mMol) rohes **12** absorbierten in 100 ccm Methanol über *Raney-Nickel* in 30 Min. 360 ccm (1.2 Moläquivv.) *Wasserstoff*. Nach Abziehen des Lösungsmittels hinterblieben 2.56 g gelbliches Öl, aus dem sich mit Äther 2.24 g **14** in farblosen Kristallen mit Schmp. 119–147° abschieden. Zweimaliges Umlösen aus Essigester schränkte das Schmp.-Intervall auf 137–148° ein, ließ aber an dem Vorliegen eines Diastereomeren-Gemisches keinen Zweifel.

C₁₂H₁₃NO₂ (203.2) Ber. C 70.91 H 6.45 N 6.89 Gef. C 71.00 H 6.27 N 6.49

Beim weiteren Umkristallisieren aus Essigester wurde *ein* reines Isomeres abgetrennt: farblose Kristalle mit Schmp. 164–168°.

IR (KBr): O–H 3345, Lactam-C=O 1672/cm.

C₁₂H₁₃NO₂ (203.2) Gef. C 70.73 H 6.51 N 6.87

Acrylnitril

2.3-Diphenyl-5-cyan-isoxazolidin (16): 3.94 g (20.0 mMol) *C.N-Diphenyl-nitron (1)* wurden in 30.0 ccm (455 mMol) frisch dest. *Acrylnitril* 48 Stdn. bei 20° im Dunkeln aufbewahrt. Nach Abziehen des überschüss. Dipolarophils i. Vak., zuletzt bei 80° (Bad)/0.005 Torr, hinterblieben 5.10 g (102%) rohes **16**, das nur langsam durchkristallisierte. Durch Tieftemperaturkristallisation aus Methanol erhielt man farblose Kristalle mit Schmp. 65–66°. Die NMR-Spektren (CCl₄) von Roh- und Reinaddukt waren praktisch identisch.

C₁₆H₁₄N₂O (250.3) Ber. C 76.78 H 5.64 N 11.19 Gef. C 77.21 H 5.71 N 10.96

2-Methyl-3-phenyl-5-cyan-isoxazolidin (17): 2.70 g (20.0 mMol) *N-Methyl-C-phenyl-nitron* erwärmte man mit 6.6 ccm (100 mMol) *Acrylnitril* und etwas Hydrochinon 16 Stdn. unter Stickstoff auf 95°. Zweimalige Destillation bei 110–120°(Bad)/0.005 Torr lieferte 3.40 g (91%) Öl. Das redestillierte Analysenpräparat zeigte $n_D^{25.5}$ 1.5339.

C₁₁H₁₂N₂O (188.2) Ber. C 70.18 H 6.43 N 14.88 Gef. C 70.20 H 6.40 N 14.24

Ein zweiter Versuch lehrte, daß die Anlagerung nach 10 Stdn. bei 20° abgeschlossen war. Nach Entfernen des überschüss. Acrylnitrils bei 20° wies das NMR-Spektrum (CCl₄) die N–CH₃ zweier Diastereomere bei τ 7.34 und 7.41 (61 : 39) auf.

Methacrylsäure-methylester

5-Methyl-2.3-diphenyl-isoxazolidin-carbonsäure-(5)-methylester (18): Nach 23 stdg. Erwärmen von 5.00 g (25.3 mMol) **1** in 20.0 ccm *Methacrylsäure-methylester* unter Stickstoff auf 70° und anschließendem Einengen i. Vak. kamen aus Methanol 7.27 g (97%) **18**. Der Schmp. von 66–74° sowie zwei Estermethylgruppen bei τ 6.35 und 6.57 im Verhältnis von 6 : 94 wiesen auf ein Diastereomeren-Gemisch.

Durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol ließ sich das Hauptisomere **18a** isolieren: farblose Nadeln mit Schmp. 75.5–78°.

²⁰⁾ J. Thesing und H. Mayer, Liebigs Ann. Chem. **609**, 46 (1957).

NMR (CCl₄): 3-H τ 5.34 (q), 4-H_A 6.71 (q), 4-H_B 7.83 (q), 5-CH₃ 8.43 (s), O—CH₃ 6.55 (s); $J_{3,4A} = 7.6$, $J_{3,4B} = 8.6$, $J_{4A,4B} = 12.2$ Hz. Die Konfiguration ließ sich aus diesen Daten nicht eindeutig herleiten, zumal das zweite Isomere zwar auf 15% angereichert, in seinen spektralen Details aber nicht erfaßt werden konnte. Nach 10stdg. Erhitzen von **18a** auf 100° war im NMR-Spektrum keinerlei konfigurative Änderung zu erkennen.

IR (KBr) von **18a**: C=O 1740, C—O 1202/cm.

C₁₈H₁₉NO₃ (297.3) Ber. C 72.70 H 6.44 N 4.71 Gef. C 72.70 H 6.55 N 4.93

3-Hydroxy-3-methyl-1.5-diphenyl-pyrrolidon-(2) (**20**): 0.92 g (3.1 mMol) **18a** in 25 ccm Äthanol nahmen mit *Raney-Nickel Wasserstoff* auf. Nach Filtrieren und Einengen gingen bei 120–170°(Bad)/0.001 Torr 0.83 g (100%) **20** über. Aus Benzol farblose Kristalle mit Schmp. 159.5–161.5°.

IR (KBr): O—H 3300, Lactam-C=O 1675, arom. CH-Wagging 688, 730, 757, 768/cm.

NMR (CDCl₃): 3-OH τ 6.10 (s), 3-CH₃ 8.47 (s), 4-H_A 7.33 (q), 4-H_B 7.81 (q), 5-H 4.98 (q); $J_{4A,5} = 6.8$, $J_{4B,5} = 8.4$, $J_{4A,4B} = 13.0$ Hz.

C₁₇H₁₇NO₂ (267.3) Ber. C 76.38 H 6.41 N 5.24

Gef. C 76.54 H 6.22 N 5.58

Mol.-Gew. 271 (osmometr. in Chloroform)

2-Hydroxy-2-methyl-4-phenyl-buttersäure-methylester (**21**): Eine Lösung von 2.28 g **18a** (7.67 mMol) in 100 ccm Äthanol absorbierte am *Palladium-Kohle*-Kontakt in 25 Std. 537 ccm (3.1 Moläquiv.) *Wasserstoff*. Nach Abdestillieren von Lösungsmittel und *Anilin* (identifiziert als *Benzanilid*) gingen bei 70–105° (Bad)/0.001 Torr 1.42 g (89%) **21** als Öl über.

IR (Film): O—H 3450, C=O 1724, C—O 1198, O—H Deform. 1118, arom. CH-Wagging 698, 748/cm.

Die Identifizierung von **21** erfolgte über die freie Säure: 1.42 g (6.82 mMol) **21** hydrolysierte man durch 3.5stdg. Rückflußkochen mit 20 ccm *2n methanol. KOH* und arbeitete in der üblichen Weise auf: 1.12 g (85%) *2-Hydroxy-2-methyl-4-phenyl-buttersäure* in farblosen Kristallen (Benzol), Schmp. 104–105°. Das unabhängig dargestellte Präparat (Cyanhydrin-Synthese aus Benzylaceton¹⁵) schmolz bei 104.5–105.5° (Lit.¹⁵): 102°) und erwies sich in Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit dem Hydrolyseprodukt von **21** als identisch.

IR (KBr): Alkohol-OH (scharf) 3425, Säure-OH 2640, C=O 1721/cm.

2.5-Dimethyl-3-phenyl-isoxazolidin-carbonsäure-(5)-methylester (**22**): Eine Lösung von 5.00 g (37.0 mMol) *N-Methyl-C-phenyl-nitron* und 14.8 ccm (140 mMol) *Methacrylsäure-methylester* in 30 ccm Toluol wurde 24 Std. auf 105–110° erhitzt. Bei 86–88°/0.01 Torr gingen 8.42 g (97%) **22** über. Nach Redestillation zeigte das Analysenpräparat n_D^{20} 1.5131.

IR (Film): C=O 1740, arom. CH-Wagging 700, 755/cm. Das NMR-Spektrum (CCl₄) weist mit dem doppelten Auftreten der OCH₃- (τ 6.21 und 6.19), NCH₃- (τ 7.44 und 7.51) und der C—CH₃-Absorption (τ 8.43 und 8.53) auf ein Gemisch zweier Diastereomerer im Verhältnis von etwa 60 : 40.

C₁₃H₁₇NO₃ (235.3) Ber. C 66.36 H 7.28 N 5.95 Gef. C 66.48 H 7.24 N 6.04

5-Methyl-3-propyl-2-cyclohexyl-isoxazolidin-carbonsäure-(5)-methylester (**23**): Man erwärmte 2.65 g (15.7 mMol) *C-Propyl-N-cyclohexyl-nitron* und 6.4 ccm (60 mMol) *Methacrylsäure-methylester* in 3 ccm Toluol mit einigen mg Hydrochinon 17 Std. unter Stickstoff im 60°-Bad. Nach Abziehen des Lösungsmittels und überschüss. Dipolarophils destillierte man bei 140°(Bad)/0.005 Torr: 4.07 g (96%) **23**. Das redestillierte, farblose Öl zeigte n_D^{20} 1.4732.

C₁₅H₂₇NO₃ (269.4) Ber. C 66.88 H 10.10 Gef. C 66.98 H 10.29

2-Methyl-1.5.6.10b-tetrahydro-2H-isoaxazolo[3.2-a]isochinolin-carbonsäure-(2)-methylester (24): 1.47 g (10.0 mMol) *Dihydroisochinolin-N-oxid* erwärmte man in 10.7 ccm (101 mMol) *Methacrylsäure-methylester* 2 Std. auf 80° und bewahrte 24 Std. bei Raumtemp. auf. Nach Abziehen des überschüss. Dipolarophils i. Vak. hinterblieben 2.54 g (quantitat. Roh-ausb.) öliges **24**.

IR (Film): C=O 1740, arom. CH-Wagging 764, 750, 718/cm. Die charakteristische C=N-Nitronbande bei 1560/cm fehlt völlig. Das NMR-Spektrum weist mit den doppelt auftretenden O—CH₃- (τ 6.37 und 6.25) und C—CH₃-Signalen (τ 8.44 und 8.55) auf ein *Diastereomeren-Gemisch*.

Durch Aufnahmen des Rohaddukts in Cyclohexan/Methylenchlorid wurde ein Isomeres (**24a**) kristallin erhalten. Mehrfaches Umlösen aus dem gleichen Solvensgemisch lieferte ein Analysenpräparat mit Schmp. 61.5—62°.

NMR (CDCl₃): 10b-H τ 5.31 (t), O—CH₃ 6.37 (s), C—CH₃ 8.44 (s); $J_{1,10b} = 8.3$ Hz; teilweise Überlagerung der Methylen-Signale der 1-, 5- und 6-Stellung.

C₁₄H₁₇NO₃ (247.3) Ber. C 67.99 H 6.93 N 5.66 Gef. C 67.96 H 7.08 N 5.57

Thermische Rückspaltung von 24: Von 1.074 g (4.35 mMol) rohem **24** gingen bei 150° (Bad)/0.005 Torr 0.724 g eines blaßgelben Öls über; kein Rückstand. Die Differenz entspricht 3.45 mMol nicht kondensierten *Methacrylsäureestern*, d.h. einer 80proz. Rückspaltung. Das freigesetzte Nitron — das IR-Spektrum zeigte dessen starke C=N-Valenzschwingung — wurde aus dem Destillat durch Ausschütteln mit Wasser abgetrennt.

Thermodynamischer Abschluß bei der Bildung von 24: Man ließ jeweils 1.00 g (10.0 mMol) *Methacrylester* mit 3.00 g (20.4 mMol) *Dihydroisochinolin-N-oxid* in 20 ccm absol. Benzol unter den in der Tab. (S. 2573) angegebenen Bedingungen reagieren. Dann schüttelte man das überschüss. Nitron mit Wasser aus, trocknete die Benzolphase über Natriumsulfat und engte i. Vak. (bis 30° Badtemp.) ein. Bei den an 2. und 3. Stelle erwähnten Versuchen schloß sich eine Hochvak.-Destillation an; hier mußte das aus der erneuten Rückspaltung hervorgehende Nitron aus dem Destillat wieder mit Wasser entfernt werden. Die NMR-Spektren wurden in CDCl₃ mit TMS als innerem Standard aufgenommen. Verglichen wurden die O—CH₃- und C—CH₃-Signale der Diastereomeren-Gemische.

β -Substituierte Acrylester

5-Methyl-2.3-diphenyl-isoaxazolidin-carbonsäure-(4)-äthylester (25): 10.0 g (50.7 mMol) *C.N-Diphenyl-nitron (1)* wurden in 45.0 ccm (364 mMol) *Crotonsäure-äthylester* 24 Std. unter Stickstoff auf 100° erhitzt. Nach Entfernen des überschüss. Dipolarophils gingen bei 160—170°(Bad)/0.008 Torr 14.7—15.1 g (93—96%) **25** über. Zur Analyse wurde redestilliert: 12.6—12.8 g (80—81%) gelbes Öl mit n_D^{20} 1.5602—1.5612.

IR (Film): C=O 1732, arom. CH-Wagging 694, 752/cm. NMR (CCl₄): 3-H τ 4.99 (d), 4-H 7.01 (q), 5-H 5.73 (oct), 5-CH₃ 8.57 (d), OC₂H₅ 5.95 (q) und 8.85 (t); $J_{3,4} = 6.8$, $J_{4,5} = 9.0$ Hz. Das Öl enthält 14% eines Epimeren, dessen Äthoxycarbonyl das Methyl-Triplett bei τ 9.17 zeigt.

C₁₉H₂₁NO₃ (311.4) Ber. C 73.29 H 6.80 N 4.50 Gef. C 73.52 H 6.80 N 4.72

Reduktionsprodukte von 25

a) *1-Anilino-3-hydroxy-1-phenyl-butan-carbonsäure-(2)-äthylester (30)*: 3.75 g (12.0 mMol) **25** nahmen bei der *Raney-Nickel-Hydrogenolyse* in 50 ccm Äthanol in 16.5 Std. 350 ccm Wasserstoff (1.3 Moläquiv.) auf. Das ausgefallene Hydrierungsprodukt wurde z.T. durch

Erwärmen in Lösung gebracht, der Rest samt Kontakt abgesaugt und mit warmem Aceton ausgewaschen. Aus dem eingeeengten Filtrat isolierte man 2.33 g (62%) **30**, das nach Umlösen aus Methanol/Aceton bei 134.5–135° schmolz; löslich in 2*n* HCl.

IR (KBr): O–H 3470 und N–H 3390 (beide scharf), C=O 1712, arom. CH-Wagging 687, 698, 747, 760/cm. NMR (CDCl₃): 4-CH₃ τ 8.74 (d), C₂H₅O 6.17 (q) und 9.07 (t); 3-H 5.62 (s, breit), 2-H 7.16 (q), 1-H 5.19 (d, breit); $J_{1,2} = 9.0$, $J_{2,3} = 8.5$, $J_{3,4} = 6.0$ Hz.

C₁₉H₂₃NO₃ (313.4) Ber. C 72.82 H 7.40 N 4.47

Gef. C 72.88 H 7.38 N 4.59 Mol.-Gew. 317 (osmometr. in Benzol)

b) *1-Cyclohexylamino-3-hydroxy-1-phenyl-butan-carbonsäure-(2)-äthylester*: 0.331 g *Platindioxid* in 35 ccm Eisessig wurden vorhydriert, dann gab man 1.00 g (3.2 mMol) **30** hinzu. Nach Aufnahme von 300 ccm (4.2 Moläquiv.) *Wasserstoff* in 3.5 Stdn. wurde i. Vak. eingeeengt und bei 150° (Bad)/0.01 Torr destilliert: 0.976 g rohes bzw. 0.711 g (70%) aus Petroläther umkristallisiertes Kernhydrierungsprodukt mit Schmp. 86.5–88°.

IR (KBr): O–H 3425, N–H 3268, C=O 1724, arom. CH-Wagging 704, 765/cm.

C₁₉H₂₉NO₃ (319.4) Ber. C 71.44 H 9.15 N 4.39 Gef. C 71.47 H 9.04 N 4.80

c) *1-Anilino-2-hydroxymethyl-1-phenyl-butanol-(3)* (**32**): 3.13 g (10.0 mMol) **30** wurden in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran mit 15.0 ccm einer 0.935 *m* *Lithiumaluminiumhydrid-Lösung* 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels arbeitete man in der üblichen Weise mit Natronlauge unter Zusatz von Methylenchlorid auf. Aus der organischen Phase gingen bei 150–190° (Bad)/0.001 Torr 2.56 g rohes **32** über; 2.12 g (78%) farblose Blättchen (Methylenchlorid/Petroläther) mit Schmp. 109.5–111°.

IR (KBr): O–H 3360 (Schulter) und 3290, arom. CH-Wagging 687, 700, 749/cm.

C₁₇H₂₁NO₂ (271.4) Ber. C 75.24 H 7.80 N 5.16 Gef. C 75.39 H 7.49 N 5.55

Die Reduktion von 4.05 g (12.9 mMol) **30** mit 2.5 g *Natrium* in 400 ccm *flüssigem Ammoniak* bei –80° lieferte nach Hydrolyse mit Ammoniumchlorid, Abziehen des Lösungsmittels, Aufnehmen in Methylenchlorid/Wasser und Einengen der organischen Phase rohes öliges **32**, das aus Petroläther/Äther kristallisierte: 2.73 g (78%) mit Schmp. 103–108°. Die aus Cyclohexan umgelösten farblosen Blättchen mit Schmp. 107.5–109° wurden durch Misch-Schmp. und IR-Vergleich mit obigem Präparat identifiziert.

5-Methyl-2.3-diphenyl-isoxazolidin-carbonsäure-(4)-methylester (**26**): Nach 16stdg. Erwärmen von 5.00 g (25.4 mMol) *C.N-Diphenyl-nitron* (**1**) mit 10.5 ccm (99 mMol) *Crotonsäuremethylester* unter Stickstoff im 100°-Bad destillierten bei 120–150° (Bad)/0.001 Torr 6.91 g (92%) **26**. Das redestillierte Analysenpräparat zeigte n_D^{20} 1.5690.

IR (Film): C=O 1730/cm. NMR (CCl₄, vgl. S. 2573): OCH₃ τ 6.42 (s), 5-CH₃ 8.57 (d); $J_{3,4} = 6.9$, $J_{4,5} = 8.7$, $J_{5,CH_3} = 6.0$ Hz.

C₁₈H₁₉NO₃ (297.3) Ber. C 72.70 H 6.44 N 4.71 Gef. C 72.62 H 6.67 N 4.90

2.5-Dimethyl-3-phenyl-isoxazolidin-carbonsäure-(4)-äthylester (**27**): 3.38 g (25.0 mMol) *N-Methyl-C-phenyl-nitron* erwärmte man mit 15.0 ccm (122 mMol) *Crotonsäure-äthylester* unter Stickstoff 36 Stdn. auf 80°. Bei 110–150° (Bad)/0.05 Torr destillierten 5.95 g (95%) **27**. Die redestillierte Analysenprobe wies n_D^{18} 1.5042 auf.

C₁₄H₁₉NO₃ (249.3) Ber. C 67.44 H 7.68 N 5.62 Gef. C 67.54 H 7.65 N 5.78

5-Methyl-2.3.3-triphenyl-isoxazolidin-carbonsäure-(4)-äthylester (**28**): Nach 48stdg. Erhitzen von 2.00 g (7.3 mMol) *Triphenylnitron* mit 10.0 ccm (81 mMol) *Crotonsäure-äthylester* und

100 mg Hydrochinon unter Stickstoff im 90°-Bad wurde der überschüss. Dipolarophil i. Vak. abdestilliert. Aus Äthanol kristallisierten 3.10 g rohes **28**, das aus dem gleichen Solvens umgelöst wurde: 2.25 g (80%) mit Schmp. 65–67°.

NMR (CCl₄): 4-H τ 6.21 (d), 5-H 5.15 (q), OC₂H₅ 6.36 (q) und 9.11 (t); $J_{4,5} = 9.0$ Hz.

C₂₅H₂₅NO₃ (387.5) Ber. C 77.49 H 6.50 N 3.62 Gef. C 77.88 H 6.64 N 4.11

1-Anilino-3-hydroxy-1.1-diphenyl-butan-carbonsäure-(2)-äthylester (31): 1.50 g (3.88 mMol) **28** nahmen in 50 ccm Äthanol über *Raney-Nickel* in 5 Stdn. 135 ccm (1.4 Moläquivv.) *Wasserstoff* auf. Nach Filtrieren und Einengen kamen aus Petroläther 1.42 g (94%) farbloses **31** mit Schmp. 83–93° (klare Schmelze 96°). Das aus Petroläther umgelöste Präparat schmolz bei 96–97°.

IR (KBr): O–H und N–H 3378, C=O 1709/cm.

C₂₅H₂₇NO₃ (389.5) Ber. C 77.09 H 6.99 N 3.60 Gef. C 77.27 H 7.19 N 3.83

2-Methyl-2.3.3a.4.5.6-hexahydro-pyrrolo[1.2-b]isoxazol-carbonsäure-(3)-äthylester (29): 2.55 g (29.3 mMol) Δ^1 -*Pyrrolin-N-oxid*²¹⁾ wurden mit 10.0 ccm (81 mMol) *Crotonsäure-äthylester* in 10 ccm Toluol 3 Stdn. auf 85° erwärmt und anschließend bei 100° (Bad)/0.003 Torr destilliert. 4.62 g (79%) rohes **29**. Nach 4 maligem Redestillieren zeigte die Analysenprobe n_D^{20} 1.4654.

NMR (CCl₄): 2-CH₃ τ 8.69 (d), C₂H₅O 5.81 (q) und 8.71 (t); restl. Signale nicht entwirrt.

C₁₀H₁₇NO₃ (199.2) Ber. C 60.28 H 8.60 N 7.03 Gef. C 60.24 H 8.55 N 7.36

2.3-Diphenyl-5-[4-nitro-phenyl]-isoxazolidin-carbonsäure-(4)-äthylester (33): Man erhitzte 2.01 g (10.2 mMol) **1** in 15 ccm Benzol mit 2.42 g (10.9 mMol) *p-Nitro-zimtsäure-äthylester* unter Stickstoff 40 Stdn. im 100°-Bad. Nach Einengen i. Vak. und Aufnehmen in Methanol/Aceton fielen 3.84 g (90%) **33** mit Schmp. 89–91° aus. Viermaliges Umlösen aus dem gleichen Solvensgemisch lieferte derbe Kristalle mit Schmp. 91–92.5°.

IR (KBr): C=O 1725, NO₂ 1520 und 1348, arom. CH-Wagging 700, 749, 755, 855/cm.

C₂₄H₂₂N₂O₅ (418.5) Ber. C 68.89 H 5.30 N 6.70 Gef. C 69.07 H 5.38 N 6.47

1-Anilino-3-hydroxy-1-phenyl-3-[4-amino-phenyl]-propan-carbonsäure-(2)-äthylester (34): 2.18 g (5.21 mMol) **33** nahmen in 50 ccm Äthanol in Gegenwart von *Raney-Nickel* in 21 Stdn. 505 ccm (3.8 Moläquivv.) *Wasserstoff* auf. Man filtrierte heiß und wusch den Kontakt mit warmem Aceton. Aus dem eingedampften Filtrat kamen 1.02 g (50%) des Aminoalkohols **34** in farblosen Drusen mit Schmp. 141–150° sowie 0.77 g eines bei 105–125° schmelzenden Produkts. Nach Umlösen aus Methanol zeigte **34** Schmp. 142–143°.

IR (KBr): O–H und N–H (breit) mit scharfem Maximum bei 3380, C=O 1710/cm.

C₂₄H₂₆N₂O₃ (390.5) Ber. C 73.82 H 6.71 N 7.18 Gef. C 73.95 H 6.79 N 7.25

5.5-Dimethyl-2.3-diphenyl-isoxazolidin-carbonsäure-(4)-methylester (35): 5.00 g (25.4 mMol) **1** wurden mit 14.5 ccm (120 mMol) β . β -*Dimethyl-acrylsäure-methylester* 20 Stdn. auf 100° erwärmt. Bei 150–160° (Bad)/0.01 Torr destillierten 7.70 g (97%) **35**; nach Redestillation n_D^{20} 1.5709.

IR (Film): C=O 1733, arom. CH-Wagging 694, 750/cm.

NMR (CCl₄), Hauptisomeres (80%): 3-H τ 4.96 (d), 4-H 6.82 (d), 5-(CH₃)₂ 8.46 (s) und 8.93 (s), O–CH₃ 6.24 (s); $J_{3,4} = 9.2$ Hz. Nebenprodukt (20%): 3-H 5.06 (d), 4-H 6.53, 5-(CH₃)₂ 8.58 (s) und 8.78 (s), O–CH₃ 6.82; $J_{3,4} = 8.2$ Hz.

C₁₉H₂₁NO₃ (311.4) Ber. C 73.29 H 6.80 N 4.50 Gef. C 73.52 H 6.68 N 4.91

²¹⁾ J. Thesing und W. Sirrenberg, Chem. Ber. **92**, 1748 (1959).

5.5-Dimethyl-2.3-diphenyl-isoxazolidin-carbonsäure-(4)-äthylester (**36**): 2.11 g (10.7 mMol) **1** und 8.5 ccm (61 mMol) β,β -Dimethyl-acrylsäure-äthylester erwärmte man in 10 ccm Toluol 93 Stdn. im 100°-Bad. Nach Einengen i. Vak. wurde bei 110–145° (Bad)/0.001 Torr destilliert: 3.20 g (92%) öliges **36**, das sehr langsam durchkristallisierte. Aus Methanol kamen farblose Kristalle mit Schmp. 65–67°. IR (KBr): C=O 1740/cm.

$C_{20}H_{23}NO_3$ (325.4) Ber. C 73.82 H 7.12 N 4.30 Gef. C 73.98 H 7.20 N 4.56

1-Anilino-3-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-butan-carbonsäure-(2)-äthylester (**38**): 2.27 g **36** (6.98 mMol) absorbierten in 20 ccm Äthanol am Raney-Nickel-Kontakt in 17 Stdn. 202 ccm (1.2 Moläquivv.) Wasserstoff. Das beim Einengen kristallisierende Produkt wurde aus Cyclohexan umgelöst: 2.24 g (98%) **38** in farblosen Nadeln, Schmp. 103–105°.

IR (KBr): O–H 3410, N–H 3310 (beide scharf), C=O 1708/cm.

NMR (CCl₄): 1-H τ 5.34 (d), 2-H 7.09 (d), C(CH₃)₂ 8.52 (s) und 8.75 (s), OC₂H₅ 6.29 (q) und 9.16 (t); $J_{1,2} = 11.0$ Hz.

$C_{20}H_{25}NO_3$ (327.4) Ber. C 73.36 H 7.70 N 4.28

Gef. C 73.56 H 7.70 N 4.71 Mol.-Gew. 329 (osmometr. in Benzol)

Umsetzungen mit **38**

a) Der Aminoalkohol **38** nahm auch bei 7 täg. Schütteln in Äthanol über Palladium-Kohle keinen weiteren Wasserstoff auf. Dagegen absorbierten 1.00 g (3.06 mMol) **38** in 30 ccm Eisessig am Platinoxid-Kontakt in 8 Stdn. 245 ccm (3.6 Moläquivv.) Wasserstoff. Bei 150° (Bad)/0.01 Torr destillierten 0.88 g (86%); aus Petroläther (40–80°) farblose Nadeln mit Schmp. 102–103°. Vermutlich handelt es sich um 1-Cyclohexylamino-3-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-butan-carbonsäure-(2)-äthylester. IR (KBr): C=O 1712/cm.

$C_{20}H_{31}NO_3$ (333.5) Ber. C 72.03 H 9.37 N 4.20 Gef. C 72.05 H 9.47 N 4.59

b) Nach 4stdg. Erwärmen von **38** mit 2 Moläquivv. Oxalsäure-dihydrat auf 100° wurde nur Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

c) Nach 3stdg. Erhitzen von 1.00 g (3.06 mMol) **38** mit 10.0 ccm Acetanhydrid und 5.0 ccm trockenem Pyridin im 150°-Bad, Einengen i. Vak. und Destillieren bei 160–200° (Bad)/0.01 Torr erhielt man 1.10 g eines orangefarbenen Harzes, das aus Methanol 0.35 g (31%) 1-Anilino-3-acetoxy-3-methyl-1-phenyl-butan-carbonsäure-(2)-äthylester (**39**) abschied; Schmp. 159.5–161°.

IR (KBr): N–H 3390 (scharf), C=O 1712 und 1737, arom. CH-Wagging 689, 698, 751/cm.

$C_{22}H_{27}NO_4$ (369.4) Ber. C 71.52 H 7.37 N 3.79 Gef. C 71.63 H 7.26 N 3.92

2.5.5-Trimethyl-3-phenyl-isoxazolidin-carbonsäure-(4)-äthylester (**37**): 3.94 g (29.2 mMol) N-Methyl-C-phenyl-nitron wurden mit 15.0 ccm (108 mMol) β,β -Dimethyl-acrylsäure-äthylester 48 Stdn. auf 100° erhitzt. Die i. Vak. eingeengte Lösung nahm man in Äther auf und zog unumgesetztes Nitron mit Wasser aus. Die organische Phase gab bei der Destillation (110°/0.0005 Torr) 6.19 g (81%, bez. auf eingesetztes Nitron) **37**; nach Redestillation n_D^{20} 1.5025. IR (Film): C=O 1730/cm.

$C_{15}H_{21}NO_3$ (263.3) Ber. C 68.41 H 8.04 N 5.32 Gef. C 68.51 H 7.92 N 5.48

2.2-Dimethyl-1.5.6.10b-tetrahydro-2H-isoxazolo[3.2-a]isochinolin-carbonsäure-(1)-äthylester (**40**): 3.34 g (22.7 mMol) Dihydroisochinolin-N-oxid erwärmte man in 9.0 ccm (65 mMol) β,β -Dimethyl-acrylsäure-äthylester 4 Tage im 100°-Bad. Bei 110–120° (Bad)/0.001 Torr gingen 5.82 g (93%) **40** über. Das redestillierte Öl zeigte n_D^{20} 1.5379.

IR (Film): C=O 1738/cm. Zur Analyse wurde **40** in Äthanol in das *Pikrat* übergeführt: gelbe Nadeln (Äthanol/Aceton), Schmp. 131.5–134°.

$C_{16}H_{22}NO_3$] $C_6H_2N_3O_7$ (504.4) Ber. C 52.38 H 4.80 N 11.11 Gef. C 52.68 H 4.87 N 11.14

Die orangegelben Kristalle des **40-Styphnats** schmolzen bei 155.5–157°.

α,β -Ungesättigte Ketone

7-Oxo-2.7a-dimethyl-5-isopropenyl-3-phenyl-2.3.3a.4.5.6.7.7a-octahydro-benz[1.2-d]isoxazol (41): 2.70 g (20.0 mMol) *N-Methyl-C-phenyl-nitron* reagierten mit 15.6 ccm (100 mMol) *Carvon* unter Stickstoff 46 Std. bei 110°. Bis 210° (Bad)/0.1 Torr gingen 4.83 g (85%) **41** als gelbes Öl über, das zur Analyse bei 180° (Bad)/0.01 Torr redestilliert wurde.

$C_{18}H_{23}NO_2$ (285.4) Ber. C 75.75 H 8.12 N 4.91 Gef. C 75.87 H 8.14 N 5.20

8-Oxo-2.6.6.8a-tetramethyl-3-phenyl-3.3a.6.7.8.8a-hexahydro-2H-cyclohept[d]isoxazol (42): Nach 128 stdg. Erwärmen von 3.38 g (25.0 mMol) *N-Methyl-C-phenyl-nitron* mit 15.0 ccm (100 mMol) *1.1.4-Trimethyl-cycloheptadien-(4.6)-on-(3)* unter Stickstoff im 115°-Bad nahm man in Äther/Petroläther auf und extrahierte nicht umgesetztes Nitron mit Wasser. Aus der organischen Phase gingen bei 0.005 Torr bis 125° (Bad) überschüss. Dipolarophil und bis 200° (Bad) 4.81 g (68%, bez. auf eingesetztes Nitron) **42** über; nach zweimaliger Redestillation n_D^{20} 1.5488.

$C_{18}H_{23}NO_2$ (285.4) Ber. N 4.91 Gef. N 4.71

2.5.5-Trimethyl-3-phenyl-4-acetyl-isoxazolidin (43): 3.38 g (25.0 mMol) *N-Methyl-C-phenyl-nitron* erwärmte man mit 5.7 ccm (50 mMol) *Mesityloxid* unter Stickstoff 69 Std. auf 70° und destillierte i. Hochvak. Das Destillat wurde zur Entfernung des teilweise auskristallisierten, unumgesetzten Nitrons in Petroläther/Äther aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Aus der organ. Phase kamen bei 90–110° (Bad)/0.05 Torr 1.50 g (26%, bez. auf eingesetztes Nitron) **43**; nach Redestillation n_D^{20-25} 1.5172.

$C_{14}H_{19}NO_2$ (233.3) Ber. C 72.07 H 8.21 N 6.00 Gef. C 72.44 H 8.30 N 6.04