

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

1.3-Dipolare Cycloadditionen, XLIV⁴⁾

Nitrone und α,β -ungesättigte Dicarbonylverbindungen; Stereospezifität der Cycloadditionen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 9. August 1968)

■
Dihydroisochinolin-*N*-oxid **1** addiert sich *cis*-stereospezifisch in hoher Ausbeute an Maleinsäure- und Fumarsäure-dimethylester; die Konfigurationen der 3 Asymmetriezentren enthaltenden Addukte **2** und **6** bzw. **7** werden wahrscheinlich gemacht. Bei den analogen stereospezifischen Cycloadditionen des *N*-Methyl-*C*-phenyl-nitrons (**8**) wird bei Fumarsäureester ein Additions-Spaltungs-Gleichgewicht erreicht; Triphenyl-nitron liefert nur noch ein Maleinsäureester-, kein Fumarsäureester-Addukt. Additionen an Maleinsäureanhydrid, *N*-Phenylmaleinimid, *cis*- und *trans*-Dibenzoyläthylen u. a. Dipolarophile werden beschrieben.

A. Dihydroisochinolin-*N*-oxid und Fumarsäure- bzw. Maleinsäure-dimethylester

Die *cis*-Stereospezifität, schon bei Cycloadditionen zahlreicher 1.3-Dipole nachgewiesen, ist ein bedeutsames Kriterium für den Mehrzentren-Charakter der Anlagerung⁵⁾. Die Vereinigung des 3.4-Dihydro-isochinolin-*N*-oxids (**1**) mit den *cis,trans*-isomeren Äthylen-dicarbon säureestern bot günstige Voraussetzungen zur Prüfung des sterischen Ablaufs.

Nach mehrtägiger Reaktion von **1** mit *Fumarsäure-dimethylester* in Chloroform bei Raumtemperatur isolierte man quantitativ das reine Cycloaddukt **2**. *Maleinsäure-dimethylester* lieferte mit **1** unter gleichen Bedingungen 95% 1:1-Addukt; schon nach 24 Stdn. in Benzol bei 20° war die Anlagerung mit 96% Ausbeute praktisch abgeschlossen. Im Maleinester-Addukt wies das NMR-Spektrum zwei Diastereomere nach, die etwa im 2:1-Verhältnis auftreten und beide laut Dünnschichtchromatogramm vom Fumarester-Addukt **2** verschieden sind. Ihnen sind die Formeln **6** und **7** zuzuordnen; nur das Hauptprodukt — vermutlich **6** — wurde rein isoliert. Eine wechselseitige Verunreinigung der *cis*- und *trans*-Dicarbon säureester-Reihe war nicht nachweisbar.

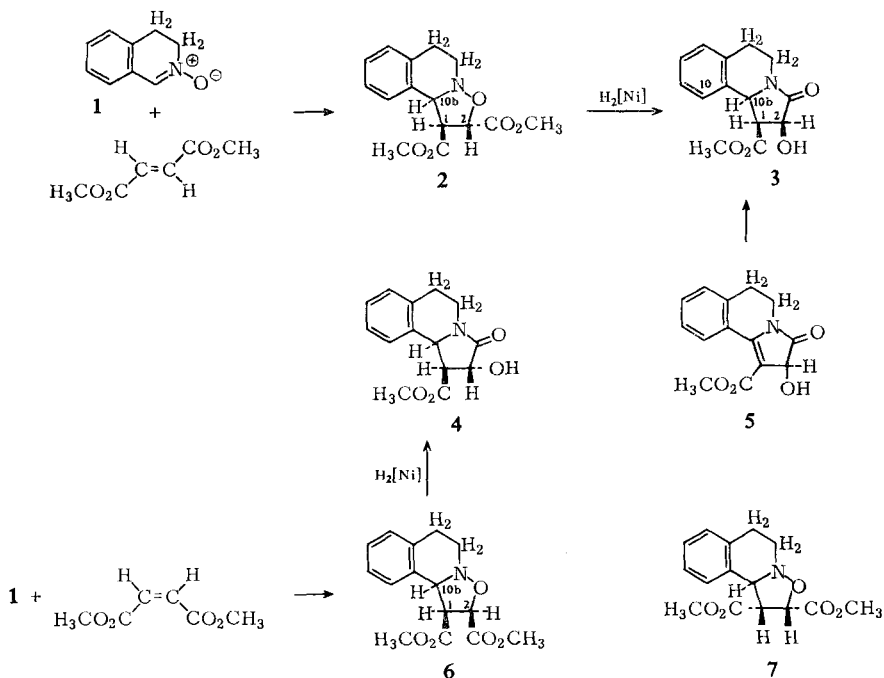
¹⁾ Aus der Dissertat. H. Hauck, Univ. München 1963.

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

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

⁴⁾ XLIII. Mitteil.: R. Huisgen, H. Hauck, R. Grashey und H. Seidl, Chem. Ber. 101, 2568 (1968).

⁵⁾ R. Huisgen, J. org. Chemistry 33, 2291 (1968); dort frühere Literatur.



Die tricyclischen Isoxazolidine **2** und **6** ergaben bei der katalytischen Hydrierung nahezu quantitativ die beiden γ -Lactame **3** und **4**, die erwartungsgemäß die infrarote Amid-I-Bande zeigten; im Anschluß an die NO-Hydrogenolyse kam es zwischen sek. Aminogruppe und 2-Carbonester-Funktion zum Ringschluß unter Methanol-Abgabe⁴⁾. In den NMR-Spektren von **2** und **6** findet man die 1,2-Kopplung nur wenig verschieden; $J_{cis} = 9.0$ in **6** ist etwas größer als $J_{trans} = 7.5$ Hz in **2**. Die Estermethyl-Signale haben in **2** verschiedene, in **6** – wohl zufällig – gleiche τ -Werte.

Während an der Erhaltung der relativen Konfiguration der beiden Äthylen-carbonsäureester in **2** und **6** kein Zweifel besteht, liegt das stereochemische Problem in der relativen Konfiguration in 1- und 10b-Stellung. Die nickel-katalysierte Hydrierung des ungesättigten Lactamringes in **5**⁶⁾ erbrachte das Lactam **3** der Fumarester-Reihe. Damit ist die *cis*-Stellung der Wasserstoffatome in 1- und 10b-Position des Addukts **2** sehr wahrscheinlich. Auf die identischen Kopplungskonstanten $J_{1,10b} = 8.0$ Hz in **2** und **6** gründen wir die Vermutung, daß im Hauptprodukt der Maleinester-Addition ebenfalls 1-H und 10b-H *cis*-konfiguriert sind. Dieser Schluß bedarf der Reserve, da die chemischen Verschiebungen der drei tert. Protonen in **2** und **6** nicht eindeutig die erwarteten Substituenteneffekte aufweisen.

Die *cis*-Stellung von Hydroxyl und Estergruppe im Lactam **3**, das dem Fumarester-Addukt entstammt, ließ eine *intramolekulare* H-Brücke erwarten. Statt dessen zeigt **3** eine starke *intermolekulare* Verbrückung zwischen OH und Lactamcarbonyl; noch

⁶⁾ H. Seidl, R. Huisgen und R. Knorr, Chem. Ber. **102**, 904 (1969), nachstehend.

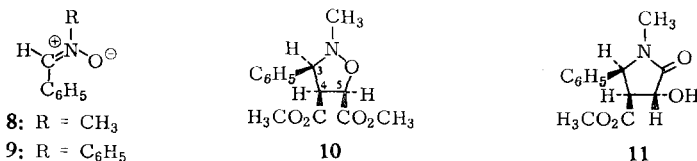
bei $3 \cdot 10^{-4} m$ ist die Bande des assoz. OH bei 3300/cm vorhanden, bei $1 \cdot 10^{-4} m$ tritt sie zurück zugunsten der scharfen Absorption des freien Hydroxyls bei 3608/cm⁷⁾. Ähnlich stark intermolekular verbrückt ist auch die Hydroxylgruppe des Lactams **4**, das aus dem Maleinester-Addukt **6** hervorgeht.

Das Fehlen der intramolekularen H-Brücke in sehr verdünnten Lösungen von **3** gab zunächst Rätsel auf, bietet aber nachträglich eine Bestätigung für die Struktur **3**. Die *cis*-Stellung von Carbonester-Funktion und Arylrest am 5-gliedrigen Ring (1- und 10b-Stellung) vereitelt einen leidlich planen H-Brückenring zwischen OH und Estergruppe. Um die *van der Waals*-Überschneidung des Ester-methoxyls mit dem 10-H des Benzolkerns zu vermeiden, muß man laut *Dreiding*-Modell die Estergruppe so stark abwinkeln, daß eine OH-Brücke nicht mehr möglich ist.

In den Addukten der Nitronen **8** und **9** an Styrol ermittelten wir die relative Konfiguration in 3- und 5-Stellung des Isoxazolidin-Rings; wir diskutierten die Bedeutung sterischer und elektronischer Faktoren auf das Energieniveau der Übergangszustände und Orientierungskomplexe der Cycloaddition⁸⁾. Hier haben wir es jetzt mit den Kräften zu tun, die die relative Konfiguration in 3- und 4-Stellung des neuen 5-gliedrigen Ringes determinieren. Offensichtlich genießt bei der 1-Anlagerung an *Fumar-säureester* derjenige *Zweiebenen*-Orientierungskomplex^{5,9)} einen starken energetischen Vorzug, bei dem sich eine Carbonestergruppe „unter“ dem Benzolkern von **1** (π -Wechselwirkung) befindet, der sterische Orthoeffekt der zweiten Estergruppe mit dem 3-Methylen des 3,4-Dihydro-isochinolin-oxids aber vermieden wird. Der letztere Faktor ist bedeutsam; beim *Maleinsäureester* ist der sterische Ablauf nämlich nicht mehr einsinnig. Dem Hauptprodukt **6** scheint ein Orientierungskomplex zugrundezuliegen, bei dem die günstige π -Überlappung von Estersystem und aromatischem Kern sogar die sterische Störung zwischen der anderen Estergruppe und dem Ring-CH₂ überwindet.

B. Additionsleichgewichte bei Äthylen-dicarbonestern

Die Anlagerung des *N*-Methyl-*C*-phenyl-nitrons (**8**) an Dimethylmaleinat in Toluol bei 60° erlaubte es, **10** zu 91% zu isolieren. Die Zuordnungen der NMR-Signale sind zweifelsfrei; 3-H und 5-H bilden Dubletts, 4-H ein Doppeldublett. Die Werte $J_{4,5} = 8.5$ und $J_{3,4} = 11.5$ Hz weisen auf eine *all-cis*-Konfiguration der Substituenten in 3-, 4- und 5-Stellung. Auch bei **10** war die Hydrierung mit erneutem Ringschluß zum Pyrrolidon **11** verbunden.

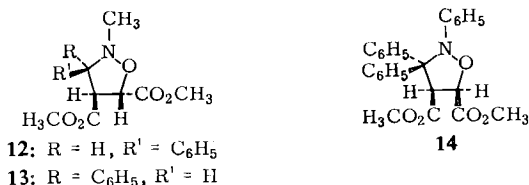


⁷⁾ Herrn Prof. H. Musso, Marburg, danken wir aufrichtig für die IR-Messungen bei hoher Verdünnung und deren Interpretation.

⁸⁾ R. Huisgen, R. Grashey, H. Seidl und H. Hauck, Chem. Ber. **101**, 2559 (1968).

⁹⁾ R. Huisgen und H. Gotthardt, Chem. Ber. **101**, 1059 (1968).

Die Umsetzung von **8** mit Dimethylfumarat wurde nur im NMR-Spektrum verfolgt, da schon das Abdestillieren überschüssigen Dipolarophils mit Rückspaltung verbunden war. In der äquimolaren Lösung der Komponenten in CDCl_3 bei 20° entstanden in mehreren Tagen die am C-3 epimeren Addukte **12** und **13** im kinetischen 55 : 45-Verhältnis; $J_{4,5} = 5.2$ bzw. 4.0 Hz für **12** und **13** entsprechen einer *trans*-Kopplung. Da $J_{3,4}$ nicht zu ermitteln war, bleibt die Zuordnung offen.

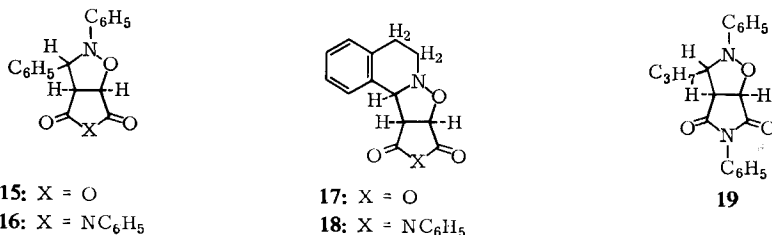


Erhitzte man Fumarsäureester mit 2 Äquivv. **8** ohne Solvens auf 80° und zog den **8**-Überschuß mit Wasser aus, dann traten die Diastereomeren **12** und **13** etwa im 5 : 95-Verhältnis, jetzt wohl einem thermodynamischen Reaktionsabschluß entsprechend, auf. Wenn man die Benzollösung des Addukts kochte, war eine gewisse Rückspaltung in 1.3-Dipol + Dipolarophil aus dem NMR-Spektrum diagnostizierbar.

Noch auffallender trat das Additions-gleichgewicht beim *C.C.N-Triphenyl-nitron* zutage. Mit Maleinsäure-dimethylester in Toluol bei 100° isolierte man 54% Cycloaddukt **14**; die Möglichkeit der Epimerie entfällt hier. Mit Fumarsäure-dimethylester — er pflügt 1.3-Dipole rascher aufzunehmen als Maleinsäureester¹⁰⁾ — wurde eine Addition nicht mehr beobachtet; man gewann den größten Teil des Triphenyl-nitrons zurück. Es ist bezeichnend, daß der Fumarsäureester aus thermodynamischen Gründen die Cycloaddition des stark mesomeriestabilisierten Triphenyl-nitrons verweigert. Die geringere Mesomerieenergie des planaritätsgehinderten Maleinsäureesters macht die 1.3-Dipolare Addition eben noch exergonisch.

C. Maleinsäureanhydrid, *N*-Phenyl-maleinimid

Die heftige Umsetzung des *C.N*-Diphenyl-nitrons (**9**) mit Maleinsäureanhydrid war von Nebenreaktionen begleitet. Man erhielt immerhin 49% **15**, als man der benzolischen Lösung von **9** bei Raumtemperatur das Säureanhydrid in Benzol langsam zufügte.



¹⁰⁾ R. Huisgen, Angew. Chem. **75**, 742, 749 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. **2**, 633, 640 (1963).

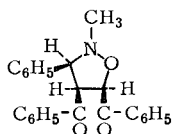
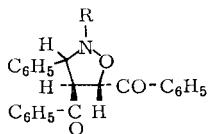
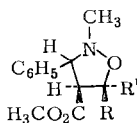
Die Anlagerung des Dihydroisochinolin-oxids **1** bedurfte der gleichen Vorsichtsmaßregeln. Zwei vermutlich dimorphe Formen des zu 89% isolierten Maleinanhydrid-Addukts **17** ließen sich durch Methanolyse zum Halbester und Behandlung mit Diazomethan in das gleiche Hauptprodukt **6** der 1-Addition an Maleinsäure-dimethylester überführen. Ließ man das nicht isolierte Rohaddukt **17** unmittelbar mit Methanol reagieren, gelangte man zu 93% der Methylester-säure und daraus mit Diazomethan zu 98% reinem **6**.

N-Phenyl-maleinimid ist reaktionsträger als Maleinsäureanhydrid. Das quantitativ gebildete Diphenylnitron-Addukt **16** bestand aus zwei Epimeren bezüglich C-3, von denen nur das schwerlösliche gereinigt wurde. Im NMR-Spektrum (Pyridin) lassen sich die tert. Protonen des Isoxazolidin-Rings zuordnen und ihre Kopplungen ($J_{3,4} = 9.3$, $J_{4,5} = 7.5$ Hz) ermitteln. Aus **1** und *N*-Phenyl-maleinimid in Benzol bei Raumtemperatur gingen 82% eines reinen Addukts **18** hervor.

Zur Anlagerung des instabilen *C*-Propyl-*N*-phenyl-nitrons bedienen wir uns der *in situ*-Arbeitsweise. Aus einer äthanolischen Lösung von *N*-Phenyl-hydroxylamin, *N*-Phenyl-maleinimid und Butyraldehyd kristallisierten nach exothermer Umsetzung 92–95% **19** aus¹¹⁾. Natürlich kann man diese bequeme Methode, die die Isolierung der Nitrone vermeidet, auch zur präparativen Darstellung der anderen oben beschriebenen Isoxazolidine heranziehen.

D. *cis*- und *trans*-Dibenzyläthylen

Aus der Addition des Nitrons **8** an den *cis*-Dipolarophil in Toluol bei 85° gingen 81% des kristallinen Isoxazolidins der vermutlichen Struktur **20** hervor. Die gemeinsame Abschirmung des 5-H durch Ringsauerstoff und Benzoylgruppe ist für den tiefen τ -Wert von 4.21 (CDCl₃) verantwortlich; das Dublett des 3-H erscheint bei τ 5.94. Gleiche Kopplungskonstanten $J_{3,4} = J_{4,5} = 8.5$ Hz haben ein Triplet für 4-H bei 5.13 zur Folge. Wir halten eine *cis*-Stellung der drei tert. Protonen gemäß **20** für wahrscheinlich.

**20****21:** R = CH₃**22:** R = C₆H₅**23:** R = CO₂CH₃, R' = CH₃**24:** R = CH₃, R' = CO₂CH₃

Analog trat *trans*-Dibenzyläthylen mit **8** zu 85% **21** zusammen; vermutlich lag im Rohaddukt ein Diastereomeren-Gemisch vor. Die NMR-Signale des 4-H und 5-H erscheinen in **21** zusammengeschoben; das Dublett des 3-H bei τ 6.00 verrät $J_{3,4} = 7.8$ Hz, nur wenig kleiner als die *cis*-Kopplung in **20**. Schon die kurze Behandlung von **20** mit basischem Aluminiumoxid in siedendem Methylenechlorid genügte, um eine Isomerisierung zur *trans*-Dibenzyl-Verbindung **21** auszulösen.

¹¹⁾ I. Brüning, R. Grashey, H. Hauck, R. Huisgen und H. Seidl, Org. Syntheses **46**, 96 (1966).

C.N-Diphenyl-nitron (**9**) lieferte mit *trans*-Dibenzoyläthylen in siedendem Benzol quantitativ das kristalline Addukt **22**. Die Konfigurationsermittlung steht hier noch aus.

E. Fumarsäure-dinitril, Citracon- und Mesaconsäure-dimethylester

Kursorisch seien Additionen des *N*-Methyl-*C*-phenyl-nitrons (**8**) an die genannten Dipolarophile erwähnt, die zu 76% des kristallinen 2-Methyl-3-phenyl-4*r*.5*t*-dicyan-isoxazolidins sowie 86% bzw. 100% der öligen Ester **23** und **24** führten, erwähnt. Die Dipolarophile dienten als Substrate für kinetische Messungen der Nitron-Addition³⁾. Die Orientierung in **23** und **24** basiert auf Analogien⁴⁾.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie schulden wir für die Förderung des Forschungsvorhabens Dank. Herrn *H. Schulz* und Frau *M. Schwarz* danken wir für die Ausführung der Mikroanalysen, Herrn *H. Huber* für die Aufnahme der Spektren.

Beschreibung der Versuche

Die NMR-Spektren wurden mit dem Varian A-60 unter Verwendung von Tetramethylsilan als innerem Standard aufgenommen; IR-Spektren mit dem Leitz-Spektrophotometer, Modell III, teils mit dem Perkin-Elmer-Gitterspektrophotometer, Modell 125. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Dihydroisochinolin-*N*-oxid und Äthylen-dicarbonsäureester

(10*b rH*)-1.5.6.10*b*-Tetrahydro-2*H*-isoxazolo[3.2-*a*]isochinolin-dicarbonsäure-(1*t*.2*c*)-dimethylester (**2**): 2.30 g (15.6 mMol) Dihydroisochinolin-*N*-oxid¹²⁾ (**1**) und 2.38 g (16.5 mMol) Fumarsäure-dimethylester wurden in 8 ccm säurefreiem Chloroform 19 Tage bei Raumtemp. verschlossen aufbewahrt. Den hellgelben Abdampfrückstand rieb man mit Äther/Petroläther an und erhielt 4.14 g Kristalle mit Schmp. 87–88°; aus der Mutterlauge nach Umlösen nochmals 0.41 g mit Schmp. 87°, zusammen 100%. Farblose, bei 89–90° schmelzende Nadeln (Methanol). Bei einem zweiten, gleichartigen Versuch kochte man 46 Stdn. unter Rückfluß und erhielt 97% **2**.

IR (KBr): C=O 1-Ester 1732, 2-Ester 1770/cm.

NMR (CDCl₃): 2-H d τ 5.28 und 10*b*-H d 5.31; die Zuordnung gründet sich darauf, daß das d von 10*b*-H unter dem Einfluß des Kernquadrupolmoments des benachbarten Stickstoffs etwas verbreitert ist. 1-H dd 6.36 mit $J_{1,2} = 7.5$ und $J_{1,10b} = 8.0$ Hz; zwei CO₂CH₃ s 6.18 und 6.28; vier arom. H s 2.90.

C₁₅H₁₇NO₅ (291.3) Ber. C 61.85 H 5.88 N 4.81 Gef. C 61.92 H 6.12 N 4.87

(10*b rH*)-1.5.6.10*b*-Tetrahydro-2*H*-isoxazolo[3.2-*a*]isochinolin-dicarbonsäure-(1*t*.2*t*)-dimethylester (**6**): 15.6 mMol **1** wurden mit 16.5 mMol Maleinsäure-dimethylester, wie für **2** beschrieben, in Chloroform umgesetzt; 3.99 g Addukt mit Schmp. 80–86° und aus der Mutterlauge noch 0.30 g mit Schmp. 80–82°, zusammen 95%. Häufiges Umlösen aus Methylchlorid/Petroläther, schließlich aus Äther/Petroläther, gab farbloses **6** mit Schmp. 96–97.5°;

¹²⁾ *E. Schmitz*, Chem. Ber. **91**, 1488 (1958).

der Misch-Schmp. mit **2** lag bei 73°. Die Reaktionszeit (19 Tage) war wohl viel zu lang. In einem zweiten Versuch erbrachten 21.1 mMol **1** und 6.93 mMol *Dimethylmaleinat* in 5 ccm Benzol nach 24 Stdn. bei Raumtemp. 1.93 g (96%) kristallines **6**.

Die Dünnschichtchromatographie des Rohaddukts an Kieselgel mit Chloroform zeigte nach Fixieren mit Jod zwei Addukte mit R_F 0.200 und 0.115; das Analysenpräparat von **6** war nicht verunreinigt und zeigte den höheren R_F -Wert. Unter gleichen Bedingungen wies **2** R_F 0.335 auf.

IR (KBr) von **6**: C=O 1746/cm (breit).

NMR (CDCl₃) von **6**: 2-H d τ 5.18, 10b-H d 5.11, 1-H dd 6.52 mit $J_{1,2} = 9.0$ Hz und $J_{1,10b} = 8.0$ Hz; zwei CO₂CH₃ s (breit) 6.27. Im Rohaddukt trat ein zusätzliches CO₂CH₃-Singulett bei 6.19 auf, wohl von **7** herrührend.

C₁₅H₁₇NO₅ (291.3) Ber. C 61.85 H 5.88 N 4.81 Gef. C 61.85 H 5.94 N 4.94

(10b rH)-2t-Hydroxy-3-oxo-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-pyrrolo[2.1-a]isochinolin-carbonsäure-(1t)-methylester (**3**): 1.25 g (4.3 mMol) **2** in 40 ccm Äthanol nahmen bei der Hydrogenolyse am Raney-Nickel-Kontakt in 1 Stde. 1.2 Moläquivv. *Wasserstoff* auf. Aus der eingeeengten Lösung kristallisierten 1.05 g (94%) farbloses **3** mit Zers.-P. gegen 190°. Nach Umlösen aus Methanol zeigte das in 2n HCl unlösliche Lactam Zers.-P. 191–193.5°.

IR (KBr): O–H 3325, Amid I 1689, Ester-C=O Doppelbande 1736 und 1750/cm. (CCl₄): O–H s. 737, Ester-C=O 1752, Amid I frei 1714, H-verbrückt 1678/cm.

C₁₄H₁₅NO₄ (261.3) Ber. C 64.36 H 5.79 N 5.36 Gef. C 64.56 H 5.82 N 5.42

(10b rH)-2c-Hydroxy-3-oxo-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-pyrrolo[2.1-a]isochinolin-carbonsäure-(1t)-methylester (**4**): 0.945 g (3.24 mMol) **6** in 20 ccm Äthanol verbrauchten in Gegenwart von Raney-Nickel in 6 Stdn. 1.1 Moläquivv. *Wasserstoff* und gaben 805 mg (95%) farblose Nadeln mit Zers.-P. 160–164°. Aus Methanol/Aceton Zers.-P. 163–164°.

IR (KBr): O–H 3310, Amid I 1704, Ester-C=O 1743/cm. (CCl₄): O–H frei 3552, intermol. verbrückt 3333; die letztere Bande ist auch in 10⁻⁴ m Lösung noch nicht ganz verschwunden⁷⁾. Amid I frei 1717, Ester-C=O 1741/cm.

C₁₄H₁₅NO₄ (261.3) Ber. C 64.36 H 5.79 N 5.36 Gef. C 64.39 H 5.80 N 5.59

Andere Nitrone und Äthylen-dicarbonssäureester

2-Methyl-3c-phenyl-isoxazolidin-dicarbonssäure-(4r.5c)-dimethylester (**10**): 2.70 g (20 mMol) *N*-Methyl-*C*-phenyl-nitron (**8**) wurden mit 3.37 g (23.3 mMol) *Maleinsäure*-dimethylester in 8 ccm Toluol 70 Stdn. unter Stickstoff auf 63° erhitzt. Die farblose Lösung kristallisierte beim Erkalten durch. Digerieren mit Petroläther gab ohne Aufarbeitung der Mutterlauge nach Umlösen aus Methylenchlorid/Cyclohexan 5.05 g (91%) **10** mit Schmp. 92.5–96°. Aus Methanol Schmp. 100–101°.

In einem zweiten Versuch arbeitete man mit Nitron-Überschuß. 40.0 mMol **8** und 20.0 mMol *Dimethylmaleinat* in 20 ccm Benzol lieferten nach 24stdg. Rückflußkochen, Ausziehen der kalten Benzollösung mit Wasser, Abdampfen des Benzols und Anreiben mit Petroläther 4.51 g (81%) mit Schmp. 91–92°; 1 mal aus Benzol umgelöst, Schmp. wie oben.

IR (KBr): C=O 1732/cm (breit).

NMR (CDCl₃): 5-H d τ 5.00, 3-H d 6.28, 4-H dd 6.07 mit $J_{4,5} = 8.5$ und $J_{3,4} = 11.5$ Hz; NCH₃ s 7.25; zwei CO₂CH₃ 6.17 und 6.30; C₆H₅ s 2.52.

C₁₄H₁₇NO₅ (279.3) Ber. C 60.20 H 6.14 N 5.02 Gef. C 60.09 H 6.16 N 5.06

3t-Hydroxy-1-methyl-5c-phenyl-pyrrolidon-(2)-carbonsäure-(4r)-methylester (**11**): 3.88 g (13.9 mMol) **10** wurden in wäßr.-äthanol. Suspension mit Raney-Nickel hydriert. Bei der Aufnahme von 355 ccm (1.1 Moläquiv.) *Wasserstoff* ging das Material in Lösung. Nach Umlösen aus Methanol 2.90 g (84%) **11**, Schmp. 133–135°.

IR (KBr): O–H 3330, Amid I 1692, Ester-C=O 1728/cm.

C₁₃H₁₅NO₄ (249.3) Ber. C 62.64 H 6.07 N 5.62 Gef. C 62.55 H 6.06 N 5.68

2-Methyl-3-phenyl-isoxazolidin-dicarbonensäure-(4r.5t)-dimethylester (**12** und **13**): 1.00 mMol *Fumarsäure-dimethylester* und 1.00 mMol **8** wurden in 1.0 ccm CDCl₃ gelöst und zu definierten Zeiten NMR-analysiert. Das Verhältnis der beiden Addukte (**12** und **13**) ist nach 5 Tagen bei Raumtemp. (55% Umsatz) das gleiche wie nach 13 Tagen (ca. 90% Umsatz), nämlich 55:45. Hauptprodukt: NCH₃ s τ 7.35, zwei CO₂CH₃ s 6.33, 6.81; 5-H d 4.86 mit *J*_{4,5} = 5.2 Hz. Nebenprodukt: NCH₃ s τ 7.41, zwei CO₂CH₃ s 6.13, 6.18; 5-H d 5.05 mit *J*_{4,5} = 4.0 Hz, C₆H₅ s 2.58.

Die NMR-Zuordnung wurde erleichtert durch das Spektrum des Produkts mit thermodynamischem Reaktionsabschluß. 20 mMol **8** und 10 mMol *Fumarsäure-dimethylester* wurden 24 Stdn. auf 80° erhitzt und nach Erkalten mit Wasser/Benzol aufgearbeitet. Der nach Abdampfen des Benzols zurückbleibende Kristallbrei enthielt zu 95% das obige Nebenprodukt. Nach 19stdg. Kochen in Benzol traten geringfügig die NMR-Signale von **8** und *Fumarsäureester* auf.

2.3.3-Triphenyl-isoxazolidin-dicarbonensäure-(4r.5c)-dimethylester (**14**): 1.37 g (5.02 mMol) *C.C.N-Triphenyl-nitron*¹³⁾ wurden mit 28 mMol *Maleinsäure-dimethylester* in 10 ccm Toluol 23 Stdn. auf 100° erhitzt, wobei sich das Nitron langsam löste. Nach Entfernen des Solvens und des überschüss. Dipolarophils bis 100° (Bad) i. Hochvak. schied man aus dem gelben Rückstand mit Petroläther zunächst 0.26 g *Triphenyl-nitron* mit Schmp. 212–215° ab, aus der Mutterlauge dann in 3 Fraktionen 1.13 g (54%, bez. auf eingesetztes Nitron) **14** mit Schmp. 138–140°; der Schmp. änderte sich beim Umlösen aus Methylenchlorid/Petroläther nicht mehr.

C₂₅H₂₃NO₅ (417.4) Ber. C 71.93 H 5.55 N 3.36 Gef. C 71.74 H 5.28 N 3.47

Beim analogen Versuch der Anlagerung von 20 mMol *Triphenyl-nitron* an 20 mMol *Fumarsäure-dimethylester* war nach 20 Stdn. in 20 ccm Toluol bei 100° das Nitron nur unvollständig gelöst. Aus Petroläther/Chloroform isolierte man 1.76 g (64%) des eingesetzten Nitrons zurück. Die Mutterlauge enthielt nichts Kristallisierbares.

Maleinsäureanhydrid, *N*-Phenyl-maleinimid

2.3-Diphenyl-isoxazolidin-dicarbonensäure-(4r.5c)-anhydrid (**15**): Der gerührten Lösung von 4.08 g (20.7 mMol) *C.N-Diphenyl-nitron*¹⁴⁾ (**9**) in 40 ccm wasserfreiem Benzol ließ man bei Raumtemp. in 1 Stde. 2.03 g (20.7 mMol) *Maleinsäureanhydrid* in 20 ccm Benzol zufließen. Beim Einengen i. Vak. kristallisierten 2.16 g **15** mit Zers.-P. 163–165°, aus der Mutterlauge weitere 0.48 g mit Zers.-P. 161–163°, zusammen 49%.

IR (KBr): Anhydrid-C=O 1795 (st) und 1875/cm (m).

C₁₇H₁₃NO₄ (295.3) Ber. C 69.14 H 4.44 N 4.74 Gef. C 69.44 H 4.39 N 4.92

2.3-Diphenyl-isoxazolidin-dicarbonensäure-(4r.5c)-[N-phenyl-imid] (**16**): 4.92 g (25.0 mMol) **9** kochte man mit 5.00 g (28.8 mMol) *N-Phenyl-maleinimid* in 20 ccm wasserfreiem Benzol 6 Stdn. unter Rückfluß. Nach 4 Tagen hatten sich 8.33 g farbloses Addukt mit Schmp.

¹³⁾ H. Staudinger und K. Miescher, *Helv. chim. Acta* **2**, 568 (1919).

¹⁴⁾ I. Brüning, R. Grashey, H. Hauck, R. Huisgen und H. Seidl, *Org. Syntheses* **46**, 127 (1966).

157–159° abgeschieden; aus der Mutterlauge weitere 1.07 g mit Schmp. 150–155°; Ausb. quantitativ. Mehrfaches Umlösen aus viel Benzol steigerte den Schmp. auf 190–191°. Das zweite Isomere wurde nicht rein erhalten.

IR (KBr): Diacylimid 1725 (st) und 1795/cm (schw).

NMR (Pyridin, auch darin noch schwerlöslich): 5-H d τ 4.20 mit $J_{4,5} = 7.5$ Hz, 3-H d 4.74 mit $J_{3,4} = 9.3$ Hz, 4-H dd 5.53. Das NMR-Spektrum des Rohaddukts in CDCl_3 läßt weitere Signale erkennen.

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (370.4) Ber. C 74.58 H 4.90 N 7.56 Gef. C 75.04 H 4.90 N 7.56

(10brH)-1.5.6.10b-Tetrahydro-2H-isoaxazolo[3.2-a]isochinolin-dicarbonsäure-(1t.2t)-anhydrid (**17**): Der eisgekühlten und gerührten Lösung von 2.94 g (20 mMol) **1** in 20 ccm absol. Benzol tropfte man 1.96 g (20 mMol) Maleinsäureanhydrid in 50 ccm Benzol langsam zu. Nach 15 Stdn. bei 20° (Feuchtigkeitsabschluß) engte man bei 20° ein und setzte Cyclohexan und einige Tropfen Aceton bei 40° (sonst ölige Abscheidung) zu: 4.20 g (86%) farbloses **17** mit Schmp. 87.5–89°. Aus der Mutterlauge isolierte man noch 0.131 g (3%) mit Zers.-P. 111 bis 112°. Beim Umkristallisieren aus siedendem Benzol wurde auch aus der niedrigschmelzenden die hochschmelzende Form erhalten. Die IR-Spektren (KBr) beider Modifikationen stimmen zwar in Anhydrid-C=O, 1780 (st) und 1880/cm (m), überein, sind aber sonst verschieden. Beide Modifikationen lieferten **6** bei der nachstehend beschriebenen Methanol-Behandlung.

NMR (CDCl_3 , geringe Löslichkeit): 2-H d τ 5.04 mit $J_{1,2} = 7.5$ Hz; die anderen Signale sind nicht genügend klar.

Überführung von **17** in **6**: Man wiederholte den zu **17** führenden Cycloadditionsversuch, entfernte das Benzol bei 20° i. Vak. und löste den Rückstand in Methanol bei 50°. Beim Erkalten kristallisierte der Dicarbonsäure-monomethylester: 5.16 g (93%) in 2 Fraktionen mit Zers.-P. 162–163°. Aus Methylenchlorid/Methanol Zers.-P. 168–169°.

IR (KBr): Ester-C=O 1756, CO₂H Schulter 1709/cm.

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ (277.3) Ber. C 60.64 H 5.45 N 5.05 Gef. C 60.40 H 5.53 N 5.24

1.00 g (3.6 mMol) vorstehenden Halbesters wurden in 60 ccm Tetrahydrofuran größtenteils gelöst und mit äther. Diazomethan bis zur Gelbfärbung versetzt. Die Lösung wurde i. Vak. bis 30° (Bad) eingedampft; den Rückstand beließ man mit Petroläther 2 Tage im Kühlschrank: 1.03 g (98%) farblose Nadeln mit Schmp. 94–95°, in Misch-Schmp., IR- und NMR-Spektrum mit **6** identisch.

(10brH)-1.5.6.10b-Tetrahydro-2H-isoaxazolo[3.2-a]isochinolin-dicarbonsäure-(1t.2t)-[N-phenyl-imid] (**18**): 2.94 g (20.0 mMol) **1** und 1.73 g (10.0 mMol) N-Phenyl-maleinimid überließ man in 15 ccm Benzol 15 Stdn. der Reaktion bei Raumtemp., engte i. Vak. ein und saugte von 2.29 g farblosem **18** mit Schmp. 177–178° ab; aus der Mutterlauge weitere 0.21 g, zusammen 82%. Aus Benzol/Methylenchlorid Schmp. 178–178.5°.

IR (KBr): Diacylimid-C=O 1714 (st), 1774/cm (schw).

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (320.3) Ber. C 71.24 H 5.03 N 8.75 Gef. C 71.18 H 5.13 N 8.68

3-Propyl-2-phenyl-isoaxazolidin-dicarbonsäure-(4r.5c)-[N-phenyl-imid] (**19**)¹¹.

IR (KBr): Diacylimid-C=O 1710 (st), 1778/cm (schw).

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (336.4) Ber. C 71.41 H 5.99 N 8.33 Gef. C 71.50 H 5.87 N 8.53

Weitere Dipolarophile

2-Methyl-3c-phenyl-4r.5c-dibenzoyl-isoaxazolidin (**20**): 2.36 g (10.0 mMol) cis-Dibenzoyl-äthylen erwärmte man mit 74 mMol **8** in 25 ccm Toluol 3 Stdn. auf 85°. Nach Ausziehen des Nitron-Überschusses mit Wasser, Einengen der Toluollösung und Anreiben mit Petroläther

wurden 3.00 g (81%) blaßgelbe Kristalle mit Schmp. 118–122° isoliert, die nach mehrfachem Umlösen aus Methanol unter Kohlezusatz farblos waren und bei 129.5–130.5° schmolzen.

IR (KBr): C=O 1662, 1690/cm. NMR (CDCl₃, S. 740): NCH₃ s τ 7.25.

C₂₄H₂₁NO₃ (371.4) Ber. C 77.60 H 5.70 N 3.77 Gef. C 77.76 H 5.80 N 3.81

2-Methyl-3-phenyl-4r.5t-dibenzoyl-isoxazolidin (21)

a) Man verfuhr mit 5.25 g (22.1 mMol) *trans*-Dibenzoyläthylen und 44 mMol **8** in 25 ccm Toluol wie oben und erhielt aus Petroläther 6.95 g (85%) Addukt mit Schmp. 82–90°. Mehrfach aus Methylenchlorid/Petroläther umgelöst, Schmp. 95–96.5°.

IR (KBr): C=O 1673/cm.

NMR (CCl₄): 5-H d τ 4.75 und 4-H dd 4.73 mit $J_{3,4} = 7.8$ und $J_{4,5} = 3.7$ Hz bieten eine mögliche Zuordnung; die Signale sind eng benachbart. NCH₃ s 7.56.

C₂₄H₂₁NO₃ (371.4) Ber. C 77.60 H 5.70 N 3.77 Gef. C 77.11 H 5.51 N 3.49

b) 500 mg **20** wurden in 20 ccm Methylenchlorid einige Min. mit 1 g *Aluminiumoxid* (basisch, Akt.-St. I) auf dem Wasserbad digeriert. Eindampfen und Umlösen aus Petroläther gab 210 mg (42%) **21** mit Schmp. 94–95°; Misch-Schmp. und IR-Vergleich.

2,3-Diphenyl-4r.5t-dibenzoyl-isoxazolidin (22): 2.00 g (10.2 mMol) **9** und 2.62 g (11.1 mMol) *trans*-Dibenzoyläthylen in 30 ccm Benzol wurden 44 Stdn. rückflußgekocht. Der Eindampfrückstand kam aus Aceton/Methanol in derben blaßgelben Kristallen; 4.47 g (100%). Nach Umlösen aus Cyclohexan/Benzol schmolz das farblose Addukt bei 110.5–111.5°.

IR (KBr): C=O 1680/cm.

C₂₉H₂₃NO₃ (433.5) Ber. C 80.35 H 5.35 N 3.23 Gef. C 80.41 H 5.38 N 3.52

2-Methyl-3-phenyl-4r.5t-dicyan-isoxazolidin: 1.00 g (12.8 mMol) *Fumarsäure-dinitril* erhitzte man mit 48 mMol **8** in 30 ccm Toluol 1 Stde. auf 85°, schüttelte mit Wasser aus und zog das Lösungsmittel i. Vak. ab. Aus Äthanol 2.07 g (76%) farbloses Addukt, dessen Schmp. beim Umkristallisieren aus Cyclohexan von 66–68° auf 69–70° gesteigert wurde.

C₁₂H₁₁N₃O (213.2) Ber. C 67.59 H 5.20 N 19.71 Gef. C 67.64 H 5.20 N 18.66

2,5-Dimethyl-3-phenyl-isoxazolidin-dicarbonsäure-(4r.5c)-dimethylester (23): Nach 2 täg. Erhitzen von 3.00 g (22.2 mMol) **8** mit 8.00 g (51 mMol) *Citraconsäure-dimethylester* auf 85° wurde überschüss. Dipolarophil unter 12 Torr abdestilliert. Bei 155°/0.2 Torr gingen 5.60 g (86%) Addukt als farbloses Öl über. Das mehrfach bei 122°(Bad)/0.003 Torr destillierte **23** zeigte n_D^{20} 1.5125. IR (Film): C=O 1742/cm.

C₁₅H₁₉NO₅ (293.3) Ber. C 61.42 H 6.53 N 4.78 Gef. C 61.54 H 6.58 N 4.91

2,5-Dimethyl-3-phenyl-isoxazolidin-dicarbonsäure-(4r.5t)-dimethylester (24): Nach analoger Umsetzung mit *Mesaconsäure-dimethylester* (24 Stdn., 90°) gingen aus dem 130°-Bad bei 0.003 Torr 6.50 g (100%) Addukt über. Das farblose redestillierte Präparat wurde analysiert. IR (Film): C=O 1738/cm.

C₁₅H₁₉NO₅ (293.3) Ber. C 61.42 H 6.53 N 4.78 Gef. C 62.15 H 6.58 N 5.02

[365/68]