

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

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

## Nitrone und $\alpha,\beta$ -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 Anlagerung<sup>5)</sup>. 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.

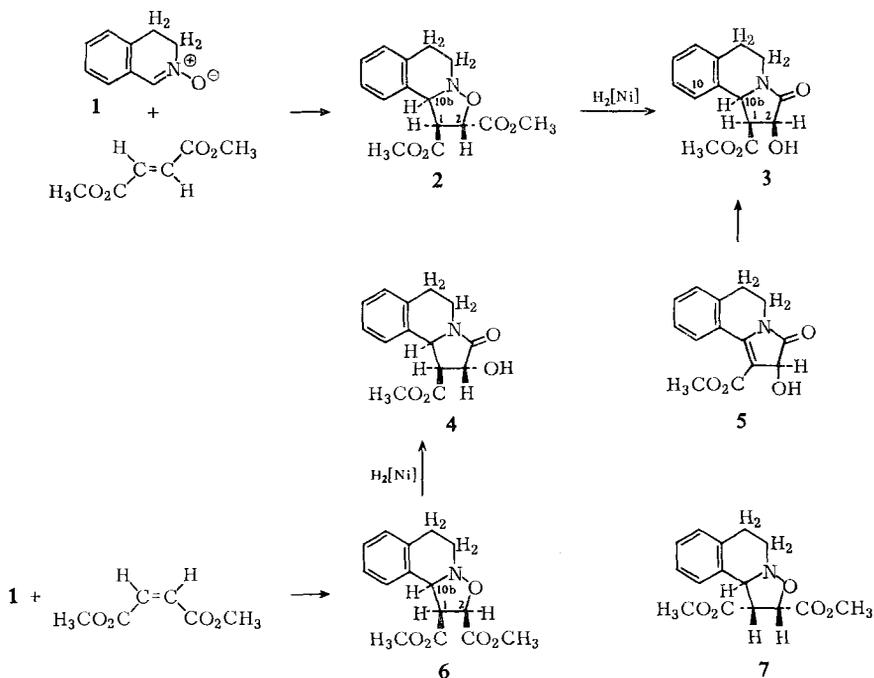
<sup>1)</sup> Aus der Dissertat. H. Hauck, Univ. München 1963.

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

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

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

<sup>5)</sup> 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  $\gamma$ -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-Abgabe<sup>4)</sup>. 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  $\tau$ -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**<sup>6)</sup> 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

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

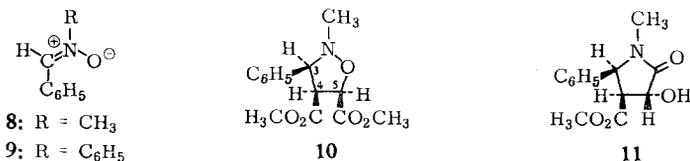
bei  $3 \cdot 10^{-4} m$  ist die Bande des assoz. OH bei 3300/cm vorhanden, bei  $1 \cdot 10^{-4} m$  tritt sie zurück zugunsten der scharfen Absorption des freien Hydroxyls bei 3608/cm<sup>7)</sup>. Ähnlich stark intermolekular verbrückt ist auch die Hydroxylgruppe des Lactams **4**, das aus dem Maleinester-Addukt **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 Nitrone **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 Cycloaddition<sup>8)</sup>. 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<sup>5,9)</sup> einen starken energetischen Vorzug, bei dem sich eine Carbonestergruppe „unter“ dem Benzolkern von **1** ( $\pi$ -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  $\pi$ -Überlappung von Estersystem und aromatischem Kern sogar die sterische Störung zwischen der anderen Estergruppe und dem Ring-CH<sub>2</sub> 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.

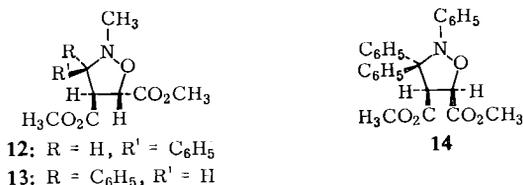


<sup>7)</sup> Herrn Prof. H. Musso, Marburg, danken wir aufrichtig für die IR-Messungen bei hoher Verdünnung und deren Interpretation.

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

<sup>9)</sup> 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  $\text{CDCl}_3$  bei  $20^\circ$  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.

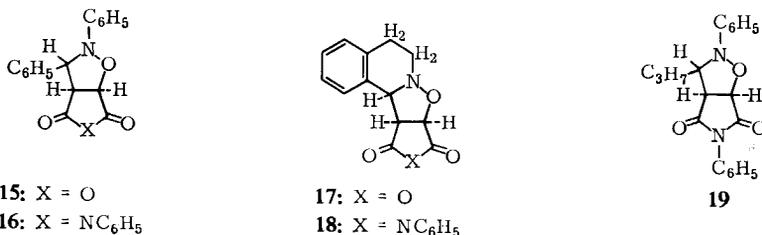


Erhitzte man Fumarsäureester mit 2 Äquivv. **8** ohne Solvens auf  $80^\circ$  und zog den **8**-Überschuß mit Wasser aus, dann traten die Diastereomeren **12** und **13** etwa im 5 : 95-Verhältnis, jetzt wohl einem thermodynamischen Reaktionsabschluß entsprechend, auf. Wenn man die Benzollösung des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

Noch auffallender trat das Additionsgleichgewicht beim *C.C.N-Triphenyl-nitron* zutage. Mit Maleinsäure-dimethylester in Toluol bei  $100^\circ$  isolierte man 54% Cycloaddukt **14**; die Möglichkeit der Epimerie entfällt hier. Mit Fumarsäure-dimethylester — er pflügt 1.3-Dipole rascher aufzunehmen als Maleinsäureester<sup>10)</sup> — 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.



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

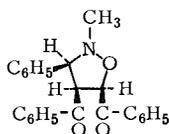
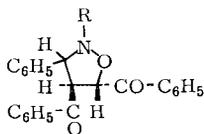
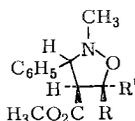
Die Anlagerung des Dihydroisochinolin-oxids **1** bedurfte der gleichen Vorsichtsmaßregeln. Zwei vermutlich dimorphe Formen des zu 89% isolierten Maleinanhydrid-Addukts **17** ließen sich durch Methanolyse zum Halbester und Behandlung mit Diazomethan in das gleiche Hauptprodukt **6** der 1-Addition an 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** aus<sup>11)</sup>. 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  $\tau$ -Wert von 4.21 (CDCl<sub>3</sub>) verantwortlich; das Dublett des 3-H erscheint bei  $\tau$  5.94. Gleiche Kopplungskonstanten  $J_{3,4} = J_{4,5} \approx 8.5$  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 = CH<sub>3</sub>**22:** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>**23:** R = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R' = CH<sub>3</sub>**24:** R = CH<sub>3</sub>, R' = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

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  $\tau$  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*-Dibenzoyl-Verbindung **21** auszulösen.

<sup>11)</sup> 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-Addition<sup>3)</sup>. Die Orientierung in **23** und **24** basiert auf Analogien<sup>4)</sup>.

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*-oxid<sup>12)</sup> (**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 (CDCl<sub>3</sub>): 2-H d  $\tau$  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 CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> s 6.18 und 6.28; vier arom. H s 2.90.

C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub> (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°;

<sup>12)</sup> 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 (CDCl<sub>3</sub>) von **6**: 2-H d  $\tau$  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 CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> s (breit) 6.27. Im Rohaddukt trat ein zusätzliches CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-Singulett bei 6.19 auf, wohl von **7** herrührend.

C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub> (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 Moläquiv. *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. (CCl<sub>4</sub>): O–H s. 737, Ester-C=O 1752, Amid I frei 1714, H-verbrückt 1678/cm.

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> (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 Moläquiv. *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. (CCl<sub>4</sub>): O–H frei 3552, intermol. verbrückt 3333; die letztere Bande ist auch in 10<sup>-4</sup> m Lösung noch nicht ganz verschwunden<sup>7)</sup>. Amid I frei 1717, Ester-C=O 1741/cm.

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> (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 (CDCl<sub>3</sub>): 5-H d  $\tau$  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; NCH<sub>3</sub> s 7.25; zwei CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 6.17 und 6.30; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> s 2.52.

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub> (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.

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> (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 CDCl<sub>3</sub> 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: NCH<sub>3</sub> s τ 7.35, zwei CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> s 6.33, 6.81; 5-H d 4.86 mit *J*<sub>4,5</sub> = 5.2 Hz. Nebenprodukt: NCH<sub>3</sub> s τ 7.41, zwei CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> s 6.13, 6.18; 5-H d 5.05 mit *J*<sub>4,5</sub> = 4.0 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 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.N-Triphenyl-nitron*<sup>13)</sup> 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.

C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub> (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*<sup>14)</sup> (**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).

C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> (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.

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

<sup>14)</sup> I. Brining, 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  $\tau$  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  $\text{CDCl}_3$  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 ( $\text{CDCl}_3$ , geringe Löslichkeit): 2-H d  $\tau$  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, CO<sub>2</sub>H 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**)<sup>11</sup>.

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 (CDCl<sub>3</sub>, S. 740): NCH<sub>3</sub> s τ 7.25.

C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (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 (CCl<sub>4</sub>): 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. NCH<sub>3</sub> s 7.56.

C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (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.

C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> (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.

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O (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.

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub> (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.

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub> (293.3) Ber. C 61.42 H 6.53 N 4.78 Gef. C 62.15 H 6.58 N 5.02

[365/68]