

Helmut Seidl¹⁾, Rolf Huisgen und Rudolf Knorr²⁾

1.3-Dipolare Cycloadditionen, XLVI³⁾

Zur Anlagerung der Nitrone an CC-Dreifachbindungen

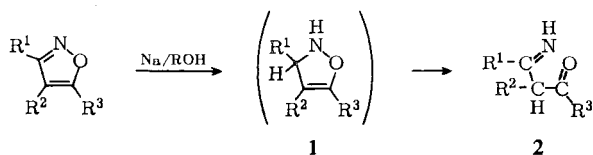
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 21. August 1968)

Aus Nitronen und Acetylen-carbonsäureestern erhielt man erstmalig Δ^4 -Isoxazoline. In den Nitron-Addukten des Propiolsäure-methylesters, Phenylpropiolsäure-äthylesters und Acetylen-dicarbonensäure-dimethylesters beschreitet der thermolabile 5gliedrige Heterocyclus verschiedene Wege der Stabilisierung. Mit Benz-in als Dipolarophil gelangt man zu Benz[*d*]-isoxazolinen.

Die 1.3-Dipolaren Cycloadditionen der Nitrone an Alkene bieten einen einfachen, präparativ ergiebigen und hinsichtlich der Substituenten variationsfähigen Weg zu Isoxazolidinen. Es lag nahe, durch Nitron-Anlagerung an Alkine entsprechend Δ^4 -Isoxazoline zugänglich zu machen. Nach unserer vorläufigen Mitteil.⁴⁾ berichtete Grigg⁵⁾ von Additionen methylierter Δ^1 -Pyrrolin-*N*-oxide an einige Acetylen-carbonester. Aus der Kurzmitteilung ist nicht ersichtlich, wie weit die als bicyclische Δ^4 -Isoxazoline formulierten, labilen Primäraddukte und ihre Umlagerungsprodukte strukturell gesichert sind; ein thermischer Übergang in ein 1.2-Tri-methylen-pyrrol-Derivat ist besonders bemerkenswert.

Δ^4 -Isoxazoline wurden zuvor anscheinend nicht beschrieben. Beim Versuch ihrer Darstellung durch Reduktion von Isoxazolen mit Natrium und Äthanol erhielt man statt **1** die β -Keto-imine **2** als Produkte prototroper Ringöffnung^{6,7)}.



A. Propiolsäureester und *N*-Methyl-*C*-phenyl-nitron

Aus der Reaktion des *N*-Methyl-*C*-phenyl-nitrons (**3**) mit Methylpropiolat in Dimethylformamid bei 85° gingen 92% eines öligen Rohprodukts hervor, dessen NMR-Spektrum (CCl₄) auf ein 58 : 42-Verhältnis der stellungsisomeren Addukte **4**

1) Aus der Dissertat. *H. Seidl*, Univ. München 1964.

2) Aus der Dissertat. *R. Knorr*, Univ. München 1963.

3) XLV. Mitteil.: *R. Huisgen* und *J. Wulff*, Chem. Ber. **102**, 746 (1969).

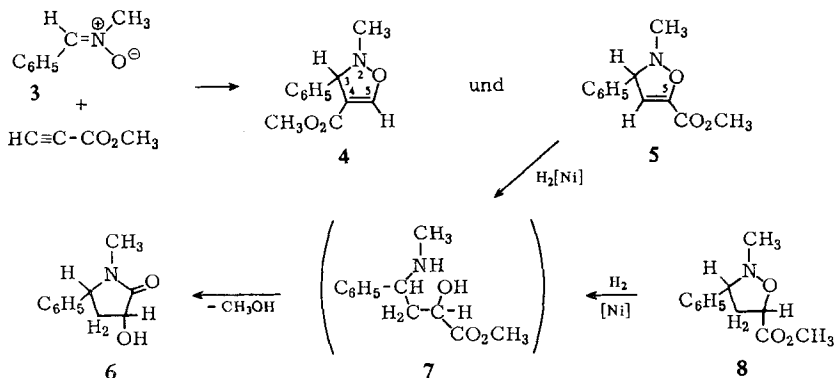
4) *R. Huisgen* und *H. Seidl*, Tetrahedron Letters [London] **1963**, 2019.

5) *R. Grigg*, Chem. Commun. **1966**, 607.

6) *L. Claisen*, Ber. dtsh. chem. Ges. **24**, 3900, 3916 (1891).

7) *G. Stagno d'Alcontres*, Gazz. chim. ital. **80**, 441 (1950).

und **5** wies. Das 3-H des 4-Carbonesters **4** tritt als Singulett bei τ 5.18 auf, während sich das Signal von 5-H unter denen der aromatischen Protonen verbirgt. Zwei Dubletts bei τ 5.22 und 4.22 mit $J_{3,4} = 3.0$ Hz sind den 3- und 4-ständigen Protonen des 5-Carbonesters **5** zuzuordnen; die empirischen Regeln zur Abschätzung der chemischen Verschiebungen von Vinylprotonen⁸⁾ ließen für das 4-H $\tau \approx 4.4$ erwarten. Während die *N*-Methyl-Signale von **4** und **5** bei τ 7.13 zusammenfallen, erscheinen die Ester-Methylgruppen getrennt bei 6.42 bzw. 6.26.



In Gegenwart von Raney-Nickel nahm das Rohaddukt 2 Moläquvv. Wasserstoff auf. Von den beiden isomeren Aminoalkoholen lactamisierte nur die aus **5** entstehende Verbindung **7** unter Methanol-Abspaltung zu **6**; dessen Ausbeute von 43 % entsprach dem NMR-analytischen Gehalt des Adduktgemischs an **5**. Das 3-Hydroxy-1-methyl-5-phenyl-pyrrolidon-(2) (**6**) war identisch mit dem Hydrierungsprodukt des Acrylsäuremethylester-Addukts **8**. Dieser Ringschluß zum Lactam beweist die 5-Stellung der Carbonester-Gruppe, wie früher an vielen Beispielen gezeigt⁹⁾. Die Struktur **4** ist noch unsicher.

Verglichen mit Acrylsäureester, der mit Nitronen ausschließlich zu Isoxazolidin-5-carbonestern zusammentritt⁹⁾, scheint somit die Orientierung bei der 3-Addition an Propiolsäureester weniger streng zu sein. Das gleiche Phänomen begegnete uns auch bei den Cycloadditionen des Diphenylnitrilimins¹⁰⁾ und des Benzonitriloxids¹¹⁾. Letzteres vereinigte sich mit Methylacrylat zu Δ^2 -Isoxazolin-5- und -4-carbonester im 96 : 4-Verhältnis, während mit Methylpropiolat die entsprechenden Isoxazol-carbonester im 72 : 28-Verhältnis entstanden.

B. Propiolsäureester und 3.4-Dihydro-isochinolin-*N*-oxid

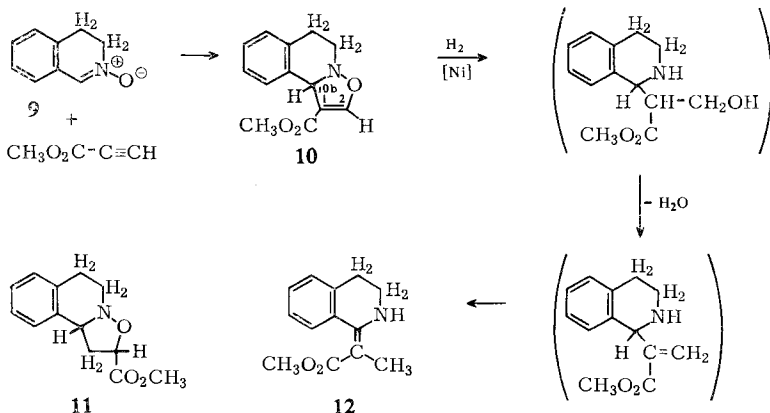
Die exotherme Anlagerung des Dihydroisochinolin-*N*-oxids (**9**) an Methylpropiolat in Dimethylformamid bei Raumtemperatur ist richtungsspezifischer. Zu 83 % isolierte man das kristalline, farblose tricyclische Δ^4 -Isoxazolin **10**. IR-Banden (KBr) bei 1705 und 1628/cm gehen auf die konjugierte Estergruppe und die Vinyläther-Doppelbindung zurück. Das tert. 10b-Proton erscheint im NMR-Spektrum als Singulett bei τ 4.46; dies weist auf 4-Stellung der Estergruppe im Isoxazolin-Ring und Lage der Doppelbindung gemäß Formel **10**.

⁸⁾ C. Pascual, J. Meier und W. Simon, *Helv. chim. Acta* **49**, 164 (1966).

⁹⁾ R. Huisgen, H. Hauck, R. Grashey und H. Seidl, *Chem. Ber.* **101**, 2568 (1968).

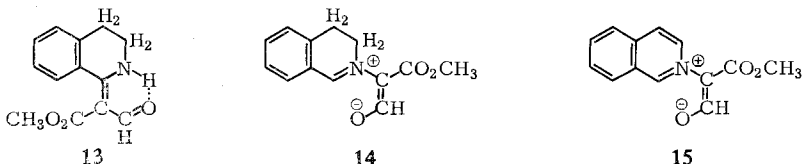
¹⁰⁾ R. Huisgen, R. Sustmann und G. Wallbillich, *Chem. Ber.* **100**, 1786 (1967).

¹¹⁾ M. Christl und R. Huisgen, *Tetrahedron Letters* [London] **1968**, 5209.



Die katalytische Hydrierung bot einen weiteren Hinweis auf die Additionsrichtung. Die Tetrahydrobase lactamisierte nicht, wie es **7** oder das Hydrogenolyseprodukt des Cycloaddukts **11** aus **9** und Methacrylat⁹⁾ tun. Vielmehr wurde bei der Hochvak.-Destillation Wasser abgespalten; vermutlich liegt **12**, das Produkt einer Doppelbindungsverschiebung, vor. Die IR-Banden (KBr) bei 1678 und 1609/cm weisen auf einen Enamin- β -carbonester; bei 3-Butylamino-acrylsäure-methylester¹²⁾ traten Carbonylschwingung und die der Enamin-Doppelbindung bei 1665 und 1616/cm auf.

Auffallend ist die thermische Labilität des Δ^4 -Isoxazolins **10**. Aus der tiefroten Lösung in siedendem Essigester kristallisierten 80% eines wasserlöslichen orangefarbenen Isomeren. Es handelt sich nicht um **13**, wie früher angenommen⁴⁾, sondern um das Enolbetain **14**. Das Isomere schließt sich nämlich in seinen Eigenschaften weitgehend dem Produkt **15** aus Isochinolin-*N*-oxid und Methylpropiolat¹³⁾ an; im letzteren System ließ sich ein **10** entsprechendes primäres Cycloaddukt gar nicht fassen.

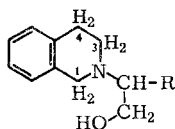
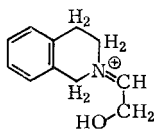


Starke IR-Absorptionen (KBr) bei 1560, 1583 und 1644/cm befinden sich mit **14** in Einklang; OH- oder NH-Schwingungen treten nicht auf. Im NMR-Spektrum (CDCl_3) von **14** ist ein scharfes Singulett bei τ 0.70 dem *quasi*-Aldehyd-H der Seitenkette, ein etwas breiteres Singulett bei 1.32 dem 1-Proton zuzuordnen; im Nitron **9** befindet sich das 1-H bei τ 2.23. Das ölige Produkt **16** der katalytischen Hydrierung von **14** wies eine breite infrarote Hydroxylbande auf; die weitere Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid ergab das kristalline Propandiol-Derivat **17**.

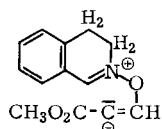
Auf dieser Stufe **17** sicherten wir die Struktur durch Kernresonanz- und Massenspektren unter Ausschluß aller Alternativen, die sich etwa aus der früher diskutierten Adduktformel **13** ergaben. Im NMR-Spektrum in *Deuteriochloroform* (Abbild. a)

¹²⁾ R. Huisgen, K. Herbig, A. Siegl und H. Huber, Chem. Ber. **99**, 2526 (1966).

¹³⁾ R. Huisgen, H. Seidl und J. Wulff, Chem. Ber. **102**, 915 (1969), nachstehend.

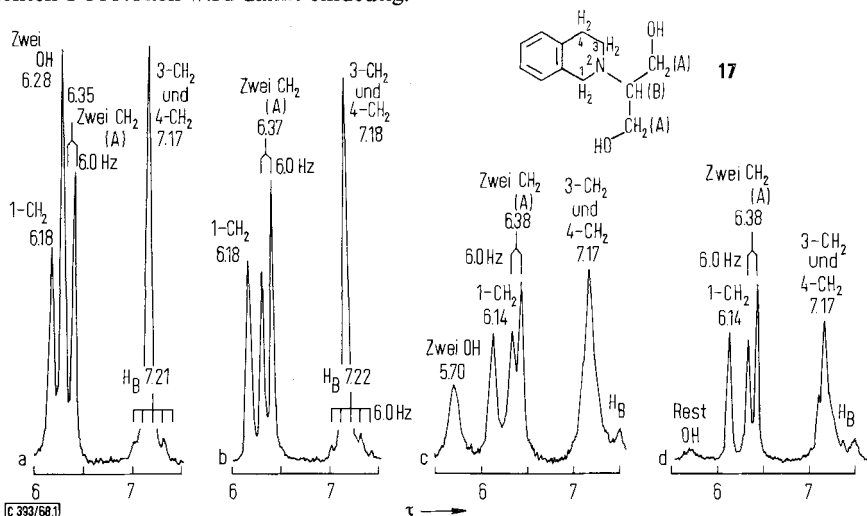
16: R = CO₂CH₃17: R = CH₂OH

18



19

fällt das Singulett der beiden OH-Protonen mit einem Ast des Dubletts der Methylen-
gruppen der Seitenkette zusammen; eine weitere Koinzidenz tritt zwischen dem Singulett
der vier Protonen der 3- und 4-Stellung und dem Quintuplett des tert. Seitenketten-
Protons auf. Die Integration nach Deuterierung mit CH₃OD (Abbild. b)¹⁴
zeigt klar den Austausch zweier Protonen; ein von 13 abgeleitetes Hydrierprodukt
müßte deren drei enthalten. Die Zuordnung des Singulett bei τ 6.18 zu den äquiva-
lenten 1-Protonen wird damit eindeutig.



NMR-Spektren (mit Ausnahme der Signale aromatischer Protonen) des 2-[1.3-Dihydroxy-
isopropyl]-1.2.3.4-tetrahydro-isoquinolins (17) bei 60 MHz mit TMS als innerem Standard;
a) in Deuteriochloroform; b) desgl. nach Deuterierung der OH-Gruppen; c) in Hexadeuterio-
dimethylsulfoxid; d) desgl. nach Deuterierung der OH-Gruppen

In *Hexadeuterodimethylsulfoxid* (Abbild. c) ist das breite OH-Singulett nach tieferem
Feld gewandert. Es ist bezeichnend, daß das Dublett der Seitenketten-Methylen-
gruppen bei τ 6.38 nach der Deuterierung der beiden Hydroxylgruppen (Abbild. d)
schärfer wird. Auch hier unterliegt die Zuordnung des Singulett bei 6.14 zu den
1-ständigen Protonen ebensowenig einem Zweifel wie die Äquivalenz der beiden CH₂
der Seitenkette. Im NMR-Spektrum in *Benzol* schließlich werden drei Signale des
Quintupletts des tert. Protons B sichtbar.

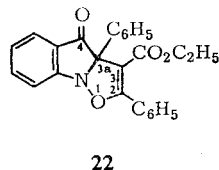
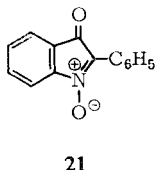
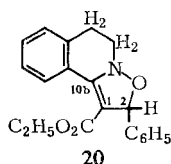
Das Massenspektrum von 17 bestätigte die Austauschbarkeit zweier Wasserstoffe
gegen Deuterium. Das intensivste Ion tritt bei m/e 176 auf, dem Verlust von CH₂OH
entsprechend. Dabei entsteht das stabile Imonium-Ion 18. Nach Deuterierung
verschiebt sich dieses Fragment naturgemäß nach m/e 177.

¹⁴) Für die Deuterierungsversuche danken wir Herrn Dr. J. Wulff, München, bestens.

Wie kommt es zu der eigenartigen Isomerisierung **10** → **14**? *Takahashi* und *Kano*¹⁵⁾ beobachteten eine analoge Enolbetain-Bildung bei der Einwirkung des Methylpropiolats auf 1,2-Dimethyl-benzimidazol-3-oxid, während *Acheson*, *Bailey* und *Selby*¹⁶⁾ eine solche in der Phenanthridin-5-oxid-Reihe begegnete. Nach der Auffassung der japan. Autoren kommt es zur Ringöffnung zu **19**, für unseren Fall formuliert, und anschließend zu einem Platzwechsel am Onium-Stickstoff unter Lösung der NO-Bindung und Bildung von **14**. Die Isolierung des Cycloadduktes **10** in unserem Fall gibt diesem mechanistischen Vorschlag Nahrung. Der Mechanismus bedarf weiterer Untersuchung.

C. Phenylpropionsäure-äthylester

Dieser Dipolarophil vereinigte sich mit Dihydroisochinolin-*N*-oxid (**9**) bei 40° zu 69% des kristallinen 1:1-Addukts **20**. Daß das Resultat einer Doppelbindungsverschiebung, ein Δ^3 -Isoxazolin, vorliegt, lehrten spektrale Daten. Starke IR-Absorptionen (KBr) für C=C und C=O bei 1634 und 1673/cm sind nur mit einem Enamin- β -carbonester vereinbar. Im NMR-Spektrum (CDCl₃) findet man ein scharfes Singulett bei τ 4.03, wie für das dem Sauerstoff benachbarte 2-H erwartet; das 10b-Proton des Propiolester-Addukts **10** erscheint bei höherem Feld (τ 4.46) als verbreitertes Singulett (Kernquadrupolmoment des Stickstoffs). Zwangsläufig ist mit diesen spektralen Kriterien auch die Additionsrichtung gemäß **20** festgelegt, die übrigens der des Benzonitriloxids entspricht¹¹⁾



Die 1,3-dipolare Aktivität des 2-Phenyl-isatogens (**21**) wurde von *Noland* und *Jones*¹⁷⁾ aufgefunden; die Addukte des Acrylnitrils und Nitroäthylens erlitten eine interessante basenkatalysierte Umlagerung. Mit Phenylpropionsäure-äthylester in siedendem Benzol erhielten wir aus **21** ein gelbes 1:1-Addukt in 74proz. Ausbeute; die Additionsrichtung gemäß **22** gründet sich auf die Analogie mit **20**. Die Esterbande bei 1732/cm ist normal; die 4-Oxogruppe absorbiert bei 1687/cm (KBr).

Schon kurzes Kochen von **22** mit Methanol führte zu tiefgreifender Veränderung; deren kristallines Produkt harrt noch der Klärung. Nach *Noland* und *Modler*¹⁸⁾ reagierte freie Phenylpropionsäure in siedendem Xylol ganz anders mit **21**. Als Ergebnis einer wenig übersichtlichen Reaktion wurden 45% 4-Hydroxy-3-phenyl-2-benzoyl-chinolin gefaßt.

D. Acetylen-dicarbonensäure-dimethylester

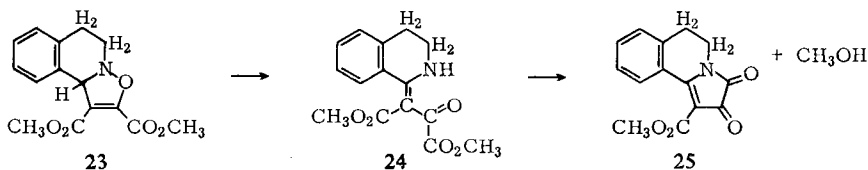
Aus der exothermen Reaktion mit Dihydroisochinolin-*N*-oxid (**9**) isolierte man anstelle des Primäraddukts **23** zu 39% das rote Pyrrolindion **25**. Offensichtlich erlitt das Δ^4 -Isoxazolin **23** die bekannte^{6,7)} Ringöffnung zu **24**, gefolgt von der Schließung des 5 gliedrigen Lactamringes (**25**) unter Methanolabgabe.

¹⁵⁾ *S. Takahashi* und *H. Kano*, *J. org. Chemistry* **30**, 1118 (1965).

¹⁶⁾ *R. M. Acheson*, *A. S. Bailey* und *I. A. Selby*, *J. chem. Soc. [London]* **C 1967**, 2066.

¹⁷⁾ *W. E. Noland* und *D. A. Jones*, *Chem. and Ind.* **1962**, 363.

¹⁸⁾ *W. E. Noland* und *R. F. Modler*, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 2086 (1964).



IR-Absorptionen (KBr) von **25** bei 1688, 1717 und 1751/cm sind wohl dem Lactamcarbonyl, der konjugierten Carbonester- und der Ketogruppe zuzuweisen. Bei der katalytischen Hydrierung nahm **25** zwar 1 Moläquiv. Wasserstoff unter Entfärbung auf; an der Luft trat sogleich wieder Autoxydation zu **25** ein. Erst nach Reduktion des Ketoncarbonyls mit Natriumborhydrid zu **26** ließ sich auch die Doppelbindung zum stabilen Produkt **27** hydrieren. **27** ist identisch mit dem früher strukturell gesicherten „Fumarester-Lactam“¹⁹⁾.

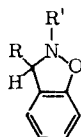


In den Δ^4 -Isoxazolen liegen *O*-Vinyl-hydroxylamine vor. Bemerkenswert sind die unterschiedlichen Stabilisierungsmöglichkeiten, die von den 9-Addukten an Propiolsäureester, Phenylpropioisäureester und Acetylen-dicarbonsäureester genutzt werden.

E. Benz-in

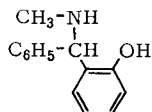
Δ^4 -Isoxazoline sollten stabil werden, wenn man ihre Doppelbindung in einen angegliederten Benzolkern einbezieht, also zu Benz[*d*]isoxazolen übergeht. Diese waren bisher anscheinend nicht bekannt; sie sollten aus Nitronen und Arinen zugänglich sein²⁰⁾.

Die elektrophile Natur der Nitronen verbietet eine Freisetzung des Benz-ins aus metallorganischen Vorstufen. Die Zersetzung des Benzoldiazonium-*o*-carboxylats nach *Stiles* und *Miller*²¹⁾ in *tert.*-Butylalkohol bei 35–40° erwies sich als geeignet. Auf die CO₂-Entwicklung bezogen, erhielt man mit *N*-Methyl-*C*-phenyl-nitron (**3**) eine quantitative Ausbeute an 2-Methyl-3-phenyl-2.3-dihydro-benz[*d*]isoxazol (**28**). Die Hydrogenolyse mit Wasserstoff über Palladium führte zum Aminophenol **30**, das aus Salicyliden-methylamin und Phenylmagnesiumbromid unabhängig synthetisiert wurde.

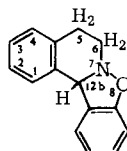


28: R = C₆H₅, R' = CH₃

29: R = *p*-CH₃O-C₆H₄, R' = C₆H₅



30



31

¹⁹⁾ R. Huisgen, H. Hauck, R. Grashey und H. Seidl, Chem. Ber. **102**, 736 (1969).

²⁰⁾ Vorläuf. Mitteil.: R. Huisgen und R. Knorr, Naturwissenschaften **48**, 716 (1961).

²¹⁾ M. Stiles und R. G. Miller, J. Amer. chem. Soc. **82**, 3802 (1960).

Zu einem analogen Addukt **29** gelangte man mit *N*-Phenyl-*C*-[4-methoxy-phenyl]-nitron. Dihydroisochinolin-*N*-oxid (**9**) erbrachte das tetracyclische Isoxazolin **31** in 91 proz. Ausbeute. Um dem kurzlebigen Benz-in eine erhöhte Chance zur Cycloaddition zu bieten, setzte man 2–3 Moläquivalente des Nitrons ein.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir aufrichtig für die Förderung. Die Mikroanalysen wurden von Herrn H. Schulz und Frau M. Schwarz, München, ausgeführt.

Beschreibung der Versuche

Propiolsäure-methylester

2-Methyl-3-phenyl-Δ⁴-isoxazolin-carbonsäure-(4)-methylester (4) und -carbonsäure-(5)-methylester (5): 2.00 g (14.8 mMol) *N-Methyl-C-phenyl-nitron (3)* erwärmte man in 10 ccm Dimethylformamid mit 2.50 g (29.8 mMol) *Propiolsäure-methylester* 2 Stdn. auf 85°. Nach Einengen i. Vak. bis 80° Badtemp. blieben 2.97 g (92%) eines braunen Öls zurück.

NMR (S. 905, oben). IR (Film): C=O 1728, C=O 1695/cm.

3-Hydroxy-1-methyl-5-phenyl-pyrrolidon-(2) (6): 2.97 g (13.5 mMol) vorstehenden Gemischs von **4** und **5** — die Zusammensetzung 58 : 42 gründete sich auf die Methylester-Signale des NMR-Spektrums — nahmen in 100 ccm Äthanol über *Raney-Nickel* in 30 Min. 630 ccm (25 mMol) *Wasserstoff* auf. Bei 80–180° (Bad)/0.003 Torr gingen 2.40 g hellbraunes Öl über, aus dem sich mit Äther 1.10 g (43%) des schwerlöslichen farblosen *Lactams 6* abschieden. Aus Methylenechlorid/Petroläther umgelöst, Schmp. 147–148°.

IR (KBr): OH assoz. 3350, Amid-I 1680, C—O 1072/cm.

C₁₁H₁₃NO₂ (191.2) Ber. C 69.09 H 6.85 N 7.33 Gef. C 69.81 H 6.59 N 7.41

O-Acetyl-Derivat von 6: Mit siedendem *Acetanhydrid* erhalten, Schmp. 108–109° (Methylenechlorid/Petroläther).

IR (KBr): Amid-I 1690, Ester-C=O 1753/cm.

C₁₃H₁₅NO₃ (233.3) Ber. C 66.93 H 6.48 N 6.01 Gef. C 67.37 H 6.51 N 6.32

Unabhängige Synthese von 6: 2.00 g (14.8 mMol) **3** erwärmte man mit 10 ccm *Acrylsäure-methylester* 2 Tage auf 85° und befreite i. Vak. vom Dipolarophil-Überschuß. Ohne Reinigung nahm man den *2-Methyl-3-phenyl-isoxazolidin-carbonsäure-(5)-methylester (8)* in 100 ccm Äthanol auf und hydrierte in Gegenwart von *Raney-Nickel*; Aufnahme 380 ccm (15 mMol) *Wasserstoff*. Das Solvens wurde abgezogen und der Rückstand 30 Min. mit *Acetanhydrid* gekocht. Aus Äther schieden sich 1.47 g (43%) farblose Kristalle ab, die nach Umlösen aus Methylenechlorid/Petroläther bei 108–109° schmolzen und mit *O-Acetyl-6* in Misch-Schmp. und IR übereinstimmten.

6.10b-Dihydro-5H-isoxazolol[3.2-a]isochinolin-carbonsäure-(1)-methylester (10): Beim Zutropfen von 1.20 g (14.3 mMol) *Methylpropiolat* zu 2.00 g (13.6 mMol) *3.4-Dihydro-isochinolin-N-oxid (9)* in 10 ccm Dimethylformamid sorgte man durch Kühlung mit kaltem Wasser dafür, daß die Innentemp. 30° nicht überstieg. Nach 10 Min. bei Raumtemp. engte man i. Hochvak. bis 80° (Bad) ein und nahm in 5 ccm Methanol auf. Bei –30° schieden sich 2.60 g (83%) farblose Kristalle ab, die bei 53–55° unter Rotfärbung schmolzen. Das Präparat ist auch bei Raumtemp. nicht haltbar.

IR (KBr): C=O 1705, C=C 1628 (stark), C—O 1147, 1107; arom. CH-Wagging 749/cm.

NMR (CCl₄): 10b-H s (verbreitert) τ 4.46; 4 arom. Protonen und 2-H m 2.5–3.1, CO₂CH₃ s 6.50, AA'BB'-Spektrum der 5.6-ständigen Protonen von 6.1–7.8.

C₁₃H₁₃NO₃ (231.2) Ber. C 67.52 H 5.67 N 6.06 Gef. C 67.67 H 5.22 N 6.13

2-[1.2.3.4-Tetrahydro-isochinolyliden-(1)]-propionsäure-methylester (**12**): 2.08 g (9.0 mMol) **10** nahmen in 50 ccm Methanol über *Raney-Nickel* in 20 Min. 225 ccm (9 mMol) und in weiteren 8 Stdn. noch 200 ccm (8 mMol) *Wasserstoff* auf. Bei 155–160° (Bad)/0.003 Torr destillierten 1.65 g farbloses Öl, aus dem mit Äther Kristalle fielen. Umlösen aus Cyclohexan gab 0.85 g (44%) mit Schmp. 58–59°. Die Formel **12** bedarf weiterer Sicherung.

$C_{13}H_{15}NO_2$ (217.3) Ber. C 71.86 H 6.96 N 6.45 Gef. C 71.64 H 7.12 N 6.48

3-Oxido-2-[3.4-dihydro-isocholinio]-acrylsäure-methylester (**14**): 1.00 g (4.6 mMol) **10** in 20 ccm Essigester lieferten beim Kochen (15 Min.) eine tiefrote Lösung, aus der beim Erkalten 800 mg (80%) des orangefarbenen Isomeren **14** auskristallisierten; Schmp. 144–145° (Essigester).

IR (CHCl₃): Auch in 0.2 mm dicker Schicht keine NH- oder OH-Schwingung erkennbar; starke Banden bei 1565, 1581 und 1655; bei 2825/cm vermutlich Aldehyd-CH. In KBr: Die kräftigen Absorptionen bei 1560, 1583 und 1644/cm werden durch Ester-C=O, *quasi*-Aldehyd-C=O und C=C hervorgerufen, wobei die Zuordnung unsicher ist. Sowohl Aldehyd- als auch Ester-C=O besitzen hohen prozentualen Einfachbindungscharakter. Aromat. CH-Wagging des disubst. Benzolkerns bei 757 und 764; die Bande bei 847/cm ist vielleicht diejenige des 1-H.

NMR (CDCl₃, vgl. S. 906, unten): CO₂CH₃ s τ 6.29, AA'BB'-Spektrum der 3- und 4-Protonen m 5.6–7.0.

UV (CHCl₃): λ_{max} 440 mμ (log ε = 3.87), 324 (3.57), 264 (4.29), 259 (4.30), 253 (4.24), 247 (4.12) und 240 (3.98).

$C_{13}H_{13}NO_3$ (231.2) Ber. C 67.52 H 5.67 N 6.06 Gef. C 67.86 H 5.91 N 6.09

3-Hydroxy-2-[1.2.3.4-tetrahydro-isochinolyl-(2)]-propionsäure-methylester (**16**): 3.47 g (15.0 mMol) **14** absorbierten in 100 ccm Äthanol beim Schütteln mit *Raney-Nickel* in 10 Min. 375 ccm (15 mMol) und in weiteren 12 Stdn. noch 200 ccm (8 mMol) *Wasserstoff*. Aus dem Rückstand (3.35 g) nach Abziehen des Solvens gingen bei 145–150° (Bad)/0.003 Torr 1.25 g **16** unter beginnender Zersetzung als gelbes Öl über. IR (Film): OH assoz. 3400 (breit), C=O 1728, arom. CH-Wagging 746/cm.

2-[1.3-Dihydroxy-isopropyl]-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (**17**): Die Lösung von 1.36 g (5.8 mMol) nicht destillierter *Dihydrobase 16* in 20 ccm absol. Äther erwärmte sich beim Zutropfen von 8 ccm einer äther. *m LiAlH₄*-Lösung zum gelinden Sieden. Nach 1 stdg. Rückflußkochen hydrolysierte man durch tropfenweisen Zusatz von 10 ccm 40proz. *Kalilauge* und filtrierte vom Aluminiumhydroxid, das mit Methylenchlorid ausgewaschen wurde. Bei 158–165° (Bad)/0.003 Torr destillierten 1.02 g (85%) blaßgelbes Öl. Beim Anreiben mit Äther kristallisierten 0.60 g (50%) farbloses **17**; Schmp. 66–68° (Methylenchlorid/Petroläther).

IR (KBr): OH-Valenzschwingung assoz. 3290, OH-Deformation 1040, arom. CH-Wagging 740 und 748/cm. In CCl₄ treten auch bei hoher Verdünnung (10-cm-Küvette) neben der scharfen Bande des freien OH bei 3632 breite Banden des assoz. OH bei 3450 und 2920/cm auf; möglicherweise liegen intramolekulare H-Brücken O—H...O und O—H...N vor.

NMR (Abbild.): Die Deuterierung wurde durch 3 mal 1 stdg. Behandeln mit CH₃OD bei 40° und anschließende Hochvak.-Destillation erzielt¹⁴. NMR (Benzol): 1-CH₂ s τ 6.16; s 6.23 für zwei OH ist verschmolzen mit dem tieferen Signal (6.25) des d der Seitenketten-CH₂-Gruppen, 6.32, *J* = 6.0 Hz; 3-CH₂ und 4-CH₂ s (breit) 7.34; zwei Signale des Quintuplets des tert. H (7.24, *J* = 6.0 Hz) werden davon noch überlappt.

$C_{12}H_{17}NO_2$ (207.3) Ber. C 69.54 H 8.27 N 6.76 Gef. C 69.77 H 8.09 N 6.50

Phenylpropionsäure-äthylester

2-Phenyl-5,6-dihydro-2H-isoxazolo[3,2-a]isochinolin-carbonsäure-(1)-äthylester (**20**): 2.00 g (13.6 mMol) **9** und 2.30 g (13.2 mMol) Phenylpropionsäure-äthylester wurden in 10 ccm Dimethylformamid 10 Stdn. auf 40° erwärmt. Beim Aufbewahren im Kühlschrank schied die rote Lösung 2.90 g (69%) farblose, derbe Kristalle ab, die nach Umlösen aus Äthanol den Zers.-P. 127–128° zeigten.

IR (CHCl₃): Keine NH-Absorption; C=O 1686 und C=C 1625/cm für die konjugierte Estergruppe.

UV (CHCl₃): λ_{max} 316 mμ (log ε = 3.65), 245 (4.09).

NMR (CDCl₃): Aromat. H m τ 2.2–3.0, 2-H s 4.03, Ester-CH₂ q 5.91, Ester-CH₃ t 8.88, 5,6-AA'BB'-Absorption 5.9–7.7.

C₂₀H₁₉NO₃ (321.4) Ber. C 74.74 H 5.96 N 4.36 Gef. C 75.21 H 6.12 N 4.47

4-Oxo-2,3a-diphenyl-3a,4-dihydro-isoxazolo[2,3-a]indol-carbonsäure-(3)-äthylester (**22**): 1.00 g (4.3 mMol) 2-Phenyl-isatogen²²⁾ (**21**) gaben mit 40 mMol Phenylpropionsäure-äthylester in 10 ccm wasserfreiem Benzol bei 41 stdg. Rückflußkochen eine orangefarbene Lösung. Nach Abdestillieren des Dipolarophil-Überschusses i. Hochvak. bis 120° (Badtemp.) trat beim Erkalten Kristallisation ein. Aus Benzol/Cyclohexan 1.26 g (74%) gelbes Addukt **22**, Schmp. 146–147°.

IR (KBr): Vinyläther-C=C 1617; C=O 1687 und 1732/cm.

C₂₅H₁₉NO₄ (397.4) Ber. C 75.55 H 4.82 N 3.52 Gef. C 75.27 H 4.91 N 3.52
Mol.-Gew. 410 (osmometr. in Benzol)

Beim Aufkochen in Methanol ging **22** in eine gelbe, fluoreszierende Verbindung vom Schmp. 128.5–130° über, deren Konstitution noch unbekannt ist.

Acetylen-dicarbonensäure-dimethylester

2,3-Dioxo-2,3,5,6-tetrahydro-pyrrolo[2,1-a]isochinolin-carbonsäure-(1)-methylester (**25**): 2.00 g (13.6 mMol) **9** in 10 ccm Dimethylformamid reagierten mit 2.00 g (14.1 mMol) Acetylen-dicarbonensäure-dimethylester momentan unter Erwärmung. Nach 12 Stdn. bei Raumtemp. schieden sich beim Kühlen 0.90 g und aus der eingeengten und mit Äther versetzten Mutterlauge weitere 0.45 g hellrote Spieße ab; Ausb. 39% Schmp. 204–205° (Methanol).

IR (KBr): s. S. 909, oben. Die 2-Oxo-Valenzschwingung tritt bei 1751/cm, also bei recht hoher Wellenzahl auf. Zum Vergleich sei Isatin angeführt, dessen Ketonbande als Schulter bei 1742 neben der Amid-I-Bande bei 1623/cm erscheint (KBr).

C₁₄H₁₁NO₄ (257.2) Ber. C 65.36 H 4.31 N 5.45 Gef. C 65.65 H 4.39 N 5.81

2-Hydroxy-3-oxo-2,3,5,6-tetrahydro-pyrrolo[2,1-a]isochinolin-carbonsäure-(1)-methylester (**26**): Die rote Suspension von 2.57 g (10 mMol) **25** in 50 ccm Acetonitril gab nach Zusatz von 150 mg (4.0 mMol) Natriumborhydrid in 5 ccm Wasser unter leichter Selbsterwärmung eine gelbe Lösung. Man hydrolysierte mit 2n HCl und zog mit Methylenchlorid aus: 685 mg orangefarbene Kristalle mit Zers.-P. 148–149° (Methanol).

2-Hydroxy-3-oxo-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrrolo[2,1-a]isochinolin-carbonsäure-(1)-methylester (**27**): 685 mg (2.65 mMol) **26** lagerten in 50 ccm Methanol in Gegenwart von Raney-Nickel in 12 Stdn. 75 ccm (3 mMol) Wasserstoff an. Aus Methanol 375 mg farblose Nadeln mit Zers.-P. 190–193°; der Identifizierung mit dem früher beschriebenen Präparat¹⁹⁾ dienten Misch-Zers.-P. und IR-Vergleich.

²²⁾ F. Kröhnke und I. Vogt, Chem. Ber. **85**, 376 (1952).

Benz-in

2-Methyl-3-phenyl-2.3-dihydro-benz[d]isoxazol (28): Die Lösung von 5.00 g (37 mMol) **3** in 40 ccm absol. tert.-Butylalkohol erwärmte man mit 2.65 g (17.9 mMol) *Benzoldiazonium-carboxylat*^{21,23} 3 Stdn. im 36°-Bad. Dabei traten 100% Stickstoff und 39% Kohlendioxid aus. Nach Abdestillieren des Solvens schüttelte man die benzol. Lösung des Rückstandes mit 2*n* NaOH, 2*n* H₂SO₄, dann mit Wasser aus. Die Destillation bei 0.03 Torr gab 1.49 g (100%, bezogen auf CO₂-Ausb.) hellgelbes, kristallin erstarrendes Öl, Roh-Schmp. 44–54°. Aus Isopropylalkohol farbloses **28** mit Schmp. 59–59.5°.

IR (KBr): Aromatenbande 1600; arom. CH-Wagging 696, 750 und 778/cm.

C₁₄H₁₃NO (211.3) Ber. C 79.59 H 6.20 N 6.63 Gef. C 79.81 H 5.98 N 6.57

In 3 Parallelversuchen betrug die CO₂-Entwicklung 39, 37 und 41%; die **28**-Ausb. war reproduzierbar. In Tetrahydrofuran oder Benzol als Solvens wurden aus dem *Diazoniumbetain* nur 7 bzw. 5% CO₂ abgespalten.

2-[α -Methylamino-benzyl]-phenol (30): 604 mg (2.86 mMol) **28** nahmen in 20 ccm Äthanol mit 6 mg 10proz. *Palladium/Kohle* in 1 Stde. 3.7 mMol *Wasserstoff* auf. Beim Abdestillieren des Lösungsmittels in eine Vorlage mit 6*n* HCl ließ sich kein Methylamin nachweisen. Man nahm in Benzol auf und zog die hydrierte Base 3mal mit 2*n* H₂SO₄ aus, neutralisierte die sauren Extrakte mit Natriumhydrogencarbonat und schüttelte erneut in Benzol ein; daraus 511 mg (84%) mit Schmp. 48–53.5°. Umkristallisieren aus Cyclohexan/Petroläther unter Aluminiumoxid-Zusatz gab farblose derbe Prismen mit Schmp. 54–55.5°. Braune Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

IR (KBr): NH 3300 (scharf), OH 2600/cm (breit, H-verbrückt).

C₁₄H₁₅NO (213.3) Ber. C 78.84 H 7.09 N 6.57 Gef. C 79.02 H 7.06 N 6.48

Unabhängige Synthese von 30: 5.00 g (41 mMol) *Salicylaldehyd* löste man in 50 ccm Dioxan, die 84 mMol *Methylamin* enthielten, setzte nach 20 Stdn. bei Raumtemp. 50 ccm Benzol zu und kochte am Wasserabscheider. Bei 105°/11 Torr gingen 90% *Salicyliden-methylamin* über; IR (Film): C=N 1625/cm. In die Grignard-Lösung, aus 9.30 g (59 mMol) *Brombenzol* und 1.51 g (62 mg-Atome) *Magnesium* in 70 ccm Äther bereitet, rührte man 15 mMol vorstehenden *Azomethins* in 20 ccm Äther ein, kochte 1 Stde. unter Rückfluß und hydrolysierte mit Eis/Salzsäure. Die Hochvak.-Destillation gab 20% **30** neben nichtumgesetztem *Azomethin*. Die Identifizierung mit obigem Präparat erfolgte durch Misch-Schmp. und IR-Vergleich.

2-Phenyl-3-[4-methoxy-phenyl]-2.3-dihydro-benz[d]isoxazol (29): Aus 6.80 g (30 mMol) *N-Phenyl-C-[4-methoxy-phenyl]-nitron*²⁴ und 2.50 g (16.9 mMol) *Benzoldiazonium-carboxylat* in 20 ccm tert.-Butylalkohol traten in 3 Stdn. bei 40° 100% Stickstoff und 53% Kohlendioxid aus. Nach Abziehen des Solvens und Aufnehmen in Äther blieben 3.16 g Nitron unlöslich. Die Ätherlösung ergab nach Waschen mit 2*n* NaOH, 2*n* H₂SO₄ und Wasser bei der Hochvak.-Destillation einen Vorlauf von Anisaldehyd, dann 1.57 g zähes rotes Öl. Aus dessen Äthanol. Lösung kamen 370 mg (14%, auf CO₂ bezogen) hellbraune Prismen, Schmp. 127.5–130° (Äthanol).

IR (KBr): 2 Aromatenbanden 1590 und 1612; CH-Wagging des 1.2-disubst. Kerns bei 740, des 1.4-disubst. bei 831/cm.

C₂₀H₁₇NO₂ (303.3) Ber. C 79.18 H 5.65 N 4.62 Gef. C 79.59 H 5.58 N 4.95

²³ R. Huisgen, R. Knorr, L. Möbius und G. Szeimies, Chem. Ber. **98**, 4014 (1965).

²⁴ O. H. Wheeler und P. H. Gore, J. Amer. chem. Soc. **78**, 3363 (1956).

5.12*b*-Dihydro-6*H*-benz[4.5]isoxazolo[3.2-*a*]isochinolin (**31**): 1.13 g (7.6 mMol) Benzoldiazonium-*o*-carboxylat entwickelten in der Lösung von 2.40 g (16.3 mMol) **9** in 20 ccm tert.-Butylalkohol in 7 Stdn. bei 35° 100% N₂ und 38% CO₂. Nach Zugabe von Benzol wusch man wie oben mit Lauge und Säure; Abziehen des Solvens hinterließ 0.68 g hellbraunes Öl, das durchkristallisierte; Schmp. 67–77°. Umlösen aus Propanol erbrachte 0.59 g (91% des CO₂) farbloses **31**, Schmp. 83.5–84.5°.

C₁₅H₁₃NO (223.3) Ber. C 80.69 H 5.87 N 6.27 Gef. C 80.76 H 5.75 N 6.36

[393/68]