

Rolf Huisgen, Hans Gotthardt¹⁾ und Horst O. Bayer²⁾

1,3-Dipolare Cycloadditionen, LV³⁾

Δ^1 -Pyrroline und 7-Aza-bicyclo[2.2.1]heptane aus Azlactonen und aktivierten Alkenen⁴⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 26. Februar 1970)



2,4-Diphenyl- Δ^2 -oxazolion-(5) (**1**) reagiert in der tautomeren Oxazolium-5-oxid-Form **2** mit α,β -ungesättigten Carbonsäureestern und Nitrilen unter Bildung von Δ^1 -Pyrrolinen; eine cyclische Azomethin-ylid-Zwischenstufe **3** stabilisiert sich dabei durch 1,2-H-Verschiebung. Setzt man hochaktive Dipolarophile (Fumarsäure-dimethylester, Maleinanhydrid, *N*-Phenyl-maleinimid, 1,2-Dibenzoyl-äthylen, Methylacrylat, Acenaphthylen) in großer Konzentration ein, dann konkurriert die Cycloaddition von **3** an eine zweite Molekel des Dipolarophils mit der Tautomerisierung zum Δ^1 -Pyrrolin; es entstehen 1,4-Diphenyl-7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-Derivate, deren Konstitution und Konfiguration gesichert werden. — Anhand der Reaktion des Diphenyl-oxazolions mit Acenaphthylen und Fumarsäureester wird nachgewiesen, daß die Azomethin-ylid-Zwischenstufe **3** ein weniger selektiver 1,3-Dipol ist als das Oxazolium-5-oxid **2**.

1,3-Dipolar Cycloadditions, LV³⁾

Δ^1 -Pyrrolines and 7-Azabicyclo[2,2,1]heptane Derivatives from Azlactones and Activated Alkenes⁴⁾

2,4-Diphenyl- Δ^2 -oxazolin-5-one (**1**) reacts in the tautomeric form as oxazolium 5-oxide **2** with α,β -unsaturated esters and nitriles to form Δ^1 -pyrrolines; in this case, the cyclic azomethine ylide intermediate **3** undergoes a prototropic 1,2-shift. On using high concentrations of very active dipolarophiles (dimethyl fumarate, maleic anhydride, *N*-phenylmaleimide, 1,2-dibenzoyl ethylene, methyl acrylate, acenaphthylene), the cycloaddition of **3** to a second molecule of the dipolarophile competes with tautomerization to the Δ^1 -pyrroline; 1,4-diphenyl-7-azabicyclo[2,2,1]heptane derivatives were isolated and structurally elucidated. — The reaction of diphenyloxazolinone with acenaphthylene and dimethyl fumarate supports the conclusion that the cyclic azomethine ylide intermediate **3** is a less selective 1,3-dipole than the oxazolium 5-oxide **2**.



¹⁾ Versuche München 1963/64.

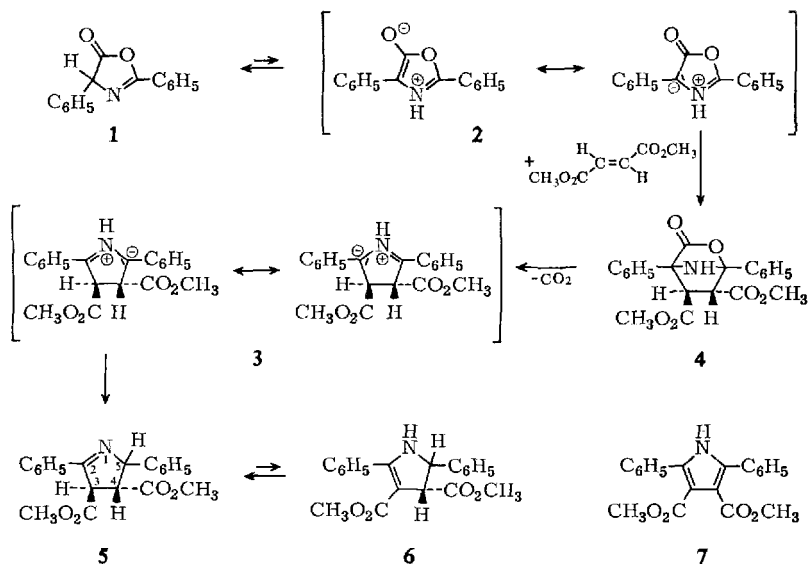
²⁾ Versuche München 1961/62.

³⁾ LIV. Mitteil.: H. O. Bayer, H. Gotthardt und R. Huisgen, Chem. Ber. 103, 2356 (1970), vorstehend.

⁴⁾ Vorveröffentlichung: R. Huisgen, H. Gotthardt und H. O. Bayer, Tetrahedron Letters [London] 1964, 481.

A. Δ^1 -Pyrroline aus 2,4-Diphenyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) und α,β -ungesättigten Carbonestern

Wenn das im Tautomerie-Gleichgewicht mit dem Azlacton befindliche Oxazolium-5-oxid eine 1,3-Dipolare Cycloaddition an die CC-Dreifachbindung eingeht, entsteht ein bicyclisches Addukt; erst aus der anschließenden Kohlendioxid-Eliminierung geht der aromatische Pyrrolring hervor^{3,5)}. Es war daher zu erwarten, daß auch olefinische Dipolarophile reagieren, sich aber andersartig stabilisieren würden. Wie für die Reaktion des 2,4-Diphenyl-oxazolium-5-oxids (**2**) mit Dimethylfumarat formuliert, sollte die CO₂-Abspaltung aus der analogen bicyclischen Zwischenstufe **4** zu einem neuen cyclischen Azomethin-ylid **3** führen, das im Gegensatz zu **2** nicht mehr aromatisch ist. Eine 1,2-Protonenverschiebung zum Δ^1 -Pyrrolin **5** oder die Anlagerung an ein zweites Dipolarophil-Molekül sind die einfachsten Folgereaktionen. Beide wurden in der Tat beobachtet.



Erhitzte man das Azlacton **1** mit 1,1 Moläquivalenten *Dimethylfumarat* in Xylol auf 120°, traten 85% Kohlendioxid aus; man isolierte 67% kristallines Δ^1 -Pyrrolin **5**. Arbeitete man in konzentrierterer Lösung des Dipolarophils und mit größerem Überschuß, so wurde neben **5** ein 1:2-Produkt **17** erhalten, das weiter unten besprochen wird.

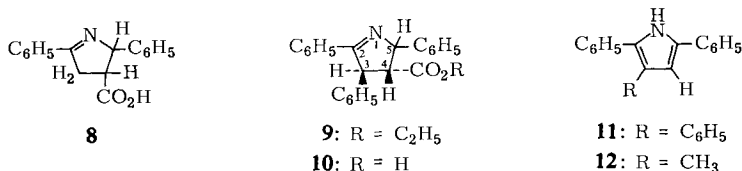
Die Estergruppen in **5** sind nicht-konjugiert, wie die Carbonylschwingung bei 1737/cm lehrt. Bei 1617/cm findet man die C=N-Valenzschwingung des Δ^1 -Pyrrolins. Bei 260° dehydrierte Palladium **5** zum Pyrrol-dicarbonester **7**, identisch mit dem Produkt aus **1** und Acetylendicarbonsäure-dimethylester³⁾.

Ließ man **1** unter gleichen Bedingungen mit *Maleinsäure-dimethylester* reagieren, so gelangte man zu 45% des gleichen Δ^1 -Pyrrolin-3,4-dicarbonsäureesters **5**. Ein

⁵⁾ H. Gotthardt, R. Huisgen und H. O. Bayer, J. Amer. chem. Soc. **92** (1970), im Druck.

Tautomerie-Gleichgewicht mit dem Enamin **6** könnte für die Inversion am C-3 verantwortlich sein. Vermutlich befinden sich in **5** die Estergruppen in *trans*-Stellung. Das NMR-Spektrum von **5** brachte eine Komplikation an den Tag: Drei Estermethylgruppen im Verhältnis 2 : 1 : 1 sind nur mit einer 1 : 1-Mischung zweier Diastereomere im scharfschmelzenden Kristall von **5** vereinbar. Dafür spricht auch das Splitting des 5-H-Signals. Wahrscheinlich unterscheiden sich die beiden *trans*-Dicarbonsäureester in der relativen Konfiguration an C-4 und C-5. Das ölige Rohprodukt wies ein anderes Verhältnis der *O*-Methyl-Signale auf.

Die Hydrolyse der Estergruppen von **5** war mit Verlust von Kohlendioxid verbunden; die intermediäre β -Imino-carbonsäure decarboxylierte und lieferte 98% Δ^1 -Pyrrolin-carbonsäure-(4) (**8**).

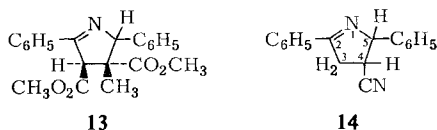


Bei der Umsetzung von **1** mit überschüssigem *Zimtsäure-äthylester* als Lösungsmittel wurden 64% kristallines **9** gefaßt. Für die Orientierung gemäß **9** – die CN-Doppelbindung könnte sich auch in der zweiten möglichen Position befinden – sprach die Isolierbarkeit der Carbonsäure **10**; die 3-Carbonsäure hätte Kohlendioxid verlieren müssen. Die Säure **10** lieferte bei der Palladium-Dehydrierung bei 260° 2.3.5-Triphenyl-pyrrol (**11**), identisch mit einem authent. Präparat.

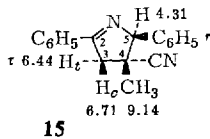
Die Reaktion von **1** mit *Mesaconsäure-dimethylester* bei 120° erlaubte die Isolierung einer Komponente des Isomerengemischs. Die Verseifung und Palladium-Dehydrierung überführte **13** in 3-Methyl-2.5-diphenyl-pyrrol (**12**); ein Vergleichspräparat wurde aus 1.2-Dibenzoyl-propan mit Ammoniumacetat in Eisessig bereitet. Die Aromatisierung erlaubt natürlich keinen Schluß auf die Lage der CN-Doppelbindung in **13**, die hier nicht ermittelt wurde.

B. Δ^1 -Pyrroline aus 2.4-Diphenyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) und α,β -ungesättigten Nitrilen

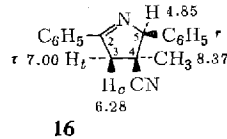
Schon in siedendem *Acrylnitril* (78°) wurde die Kohlendioxid-Abgabe aus **1** induziert. Aus 90% destilliertem Rohaddukt gewann man 48% einer kristallinen Komponente. Für die Orientierung gemäß **14** sprach nicht nur die alkalische Nitrilhydrolyse zur Carbonsäure **8**, sondern auch das NMR-Spektrum. Das bei tiefem Feld auftretende 5-Proton wird vom 4-H zum Dublett aufgespalten, das zusätzliches Splitting durch die geringe Homoallyl-Kopplung mit dem Methylenwasserstoff zeigt; die Kopplungskonstante $J_{4,5} = 7.4$ Hz erlaubt keinen sicheren Schluß auf die Konfiguration.



Die Umsetzung von **1** mit *Methacrylnitril* erbrachte 90% der diastereomeren Δ^1 -Pyrroline **15** und **16**, von denen das erstere kristallin erhalten wurde. Die alkalische Hydrolyse und anschließende Dehydrierung mit Palladium gab das trisubstituierte Pyrrol **12**.

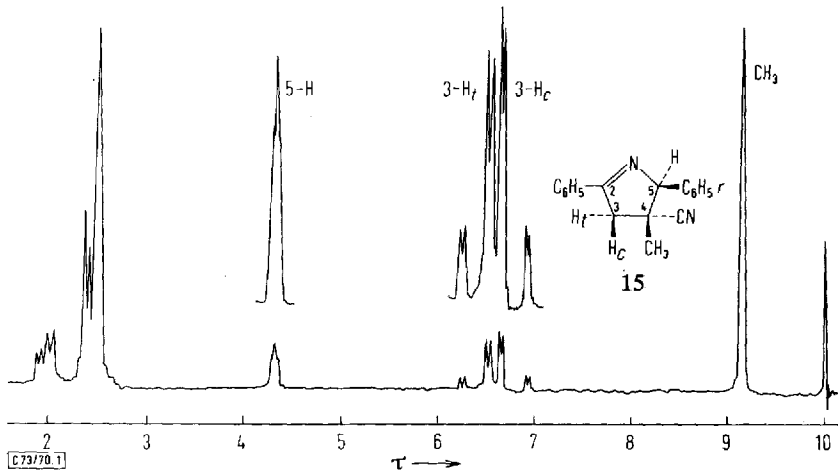


$$\begin{aligned} J_{3c, 3t} &= \pm 16,3 \text{ Hz} \\ J_{5, 3c} &= 2,2 \text{ Hz} \\ J_{5, 3t} &= 1,4 \text{ Hz} \end{aligned}$$



$$\begin{aligned} J_{3c, 3t} &= \pm 17,0 \text{ Hz} \\ J_{5, 3c} &= 1,6 \text{ Hz} \\ J_{5, 3t} &= 1,4 \text{ Hz} \end{aligned}$$

Konstitution und Konfiguration von **15** und **16** folgten aus dem NMR-Spektrum. Das 5-Proton tritt als entartetes Triplett (X-Teil eines ABX-Spektrums) bei τ 4.31 (Abbild. 1) bzw. 4.85 auf, aufgespalten durch die geringe Fernkopplung mit dem 3-Methylenwasserstoff. Erfahrungen an den verwandten 1,3-Diphenyl- Δ^2 -pyrazolinen und 3-Phenyl- Δ^2 -isoxazolinen⁶⁾ haben gelehrt, daß eine Nitrilgruppe *cis*- und *trans*-vicinalen Wasserstoff in gleichem Ausmaß nach tiefem Feld verschiebt; eine Methylgruppe dagegen verschiebt *cis*-vic.-H nach hohem Feld, *trans*-vic.-H praktisch nicht. Darauf gründet sich die in die Formelbilder **15** und **16** eingetragene Zuordnung. Sie findet eine Bestätigung im ungewöhnlich hohen τ -Wert der 4-Methylgruppe in **15**, die sich im Abschirmfeld des *cis*-ständigen Phenyl-Restes befindet; der 5-Phenylring steht wohl annähernd senkrecht auf der Pyrrolin-Ringebene.



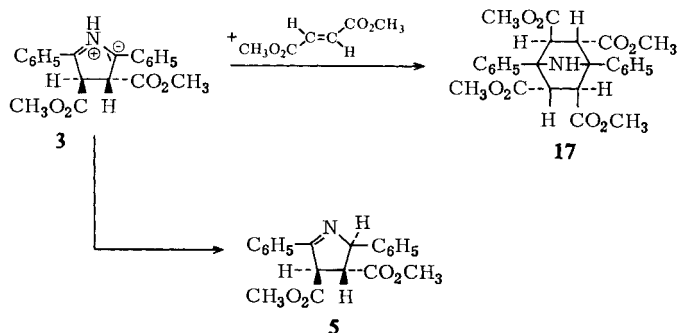
Abbild. 1. NMR-Spektrum des 4*c*-Methyl-2,5*r*-diphenyl-4*t*-cyan- Δ^1 -pyrrolins (**15**) in CDCl_3 bei 60 MHz mit TMS als innerem Standard

⁶⁾ R. Sustmann, R. Huisgen und H. Iluber, Chem. Ber. **100**, 1802 (1967).

Jede Linie des AB-Spektrums der 3-Methylenprotonen findet sich durch die Homallyl-Kopplung mit dem 5-Wasserstoff zum Dublett aufgespalten (Abbild. 1). Kopplungen dieser Größenordnung (1.4–2.2 Hz) – für *vic.*-Kopplungen viel zu klein – haben wir mehrfach als weittragende Kopplungen über die CN-Doppelbindung von 5-gliedrigen Ringen hinweg beobachtet⁷⁾.

C. 7-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan-Derivate aus 2.4-Diphenyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) mit hochaktiven Dipolarophilen

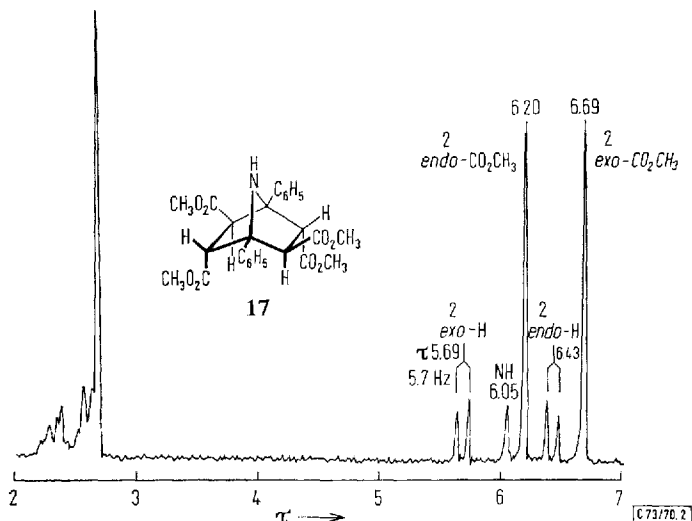
Nahm man die Umsetzung des Azlactons **1** mit überschüssigem *Fumarsäuredimethylester* vor, trat neben dem Pyrrolin **5** eine Verbindung $C_{28}H_{27}NO_8$ auf, aus **1** mit zwei Moll. Fumarester unter Kohlendioxid-Abgabe entstanden. Die Ausbeute an diesem 1 : 2-Produkt erreichte 46% in der 2.2 *m* Xylollösung des Dimethylfumarats, während in der Fumarester-Schmelze bei 130° gar 77% erhalten wurden. Das Δ^1 -Pyrrolin **5**, also das 1 : 1-Produkt, ging beim Erhitzen mit Fumarester *nicht* in das 1 : 2-Produkt über.



Offensichtlich konkurriert der überschüssige Fumarester um eine Zwischenstufe auf dem Wege zu **5**. Das Azomethin-ylid **3** kann entweder die 1.2-H-Verschiebung zum Δ^1 -Pyrrolin **5** eingehen oder eine zweite Molekel des Dipolarophils unter Bildung des Bisaddukts **17** aufnehmen. Dem Einwand, daß eine intermolekulare Cycloaddition zu **17** wohl kaum mit einer intramolekularen 1.2-Verschiebung eines Protons zu **5** konkurrieren könne, läßt sich leicht begegnen. Ziemlich sicher handelt es sich bei **3** \rightarrow **5** gar nicht um eine intramolekulare H-Verschiebung; der nur scheinbar einfache Prozeß bedarf wohl einer Hilfsverbindung mit Säure- oder Base-Eigenschaften.

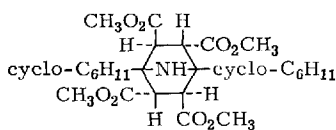
Die spektralen Eigenschaften des 1 : 2-Produkts entsprechen Formel **17** mit vier gesättigten Estergruppen. Das NMR-Spektrum (Abbild. 2) zeigt paarweise äquivalente Estermethyl-Gruppen an; die vier gesättigten Ringprotonen bilden ein AB-Spektrum. Die infrarote NH-Schwingung fand sich im Preßlings-Spektrum bei 3285/cm. Katalytisch erregter Wasserstoff wurde von **17** unter Normalbedingungen nicht aufgenommen. Die Druckhydrierung am Palladiumkontakt bei 195° lieferte unter Absättigung der Phenylreste die Dodecahydroverbindung **18**.

⁷⁾ Dissertat. K. Bunge, S. 34, Univ. München 1969.

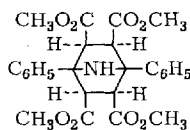


Abbild. 2. NMR-Spektrum des 1,4-Diphenyl-7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-tetracarbonsäure-(2*r*.3*t*.5*c*.6*t*)-tetramethylesters (17) in CDCl_3 mit TMS als innerem Standard

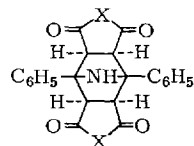
Während Fumarsäure- und Maleinsäureester mit **1** ein und dasselbe Δ^1 -Pyrrolin **5** ergaben, sollten die 1 : 2-Produkte verschieden sein. Dies ist der Fall. Im mit *Maleinsäure-dimethylester* erhaltenen 1 : 2-Produkt **19** sind alle vier Estergruppen äquivalent, wie das 12H-Singulett im NMR-Spektrum (CDCl_3) bei $\tau = 6.77$ ppm lehrt; die vier Ringprotonen erscheinen als Singulett bei $\tau = 6.34$ ppm.



18



19



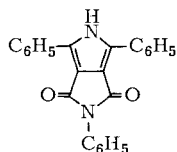
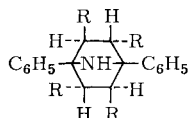
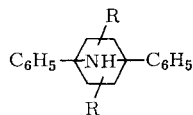
20: X = O

21: X = N-C₆H₅

Bei 1.3-Dipolaren Cycloadditionen — wie übrigens auch bei der verwandten *Diels-Alder*-Reaktion — ist Maleinsäureester ein „schlechteres“ Dipolarophil als Fumarsäureester. Wie zu erwarten, fällt die Konkurrenz der 1.2-H-Verschiebung zu **5** und der Cycloaddition an die zweite Molekel Maleinsäureester zu **19** stärker zugunsten der Pyrrolin-Bildung aus als bei der Entstehung von **17** aus Fumarsäureester. In der 0.7 *m* Xylollösung des Dimethylmaleinats gelangte man nur zu 2% **19** neben 45% **5**. Die Reaktion von **1** im Dipolarophil als Solvens bei 85° erbrachte 6% **19** und 92% **5**.

Die hohe dipolarophile Aktivität des *Maleinanhydrids* ist wohl dafür verantwortlich, daß sich hier nur das 1 : 2-Produkt **20** fassen ließ. Das Azlacton **1** setzte sich bei Raumtemperatur exotherm mit 2 *m* Maleinanhydrid in Xylol um zu 94% der einheitlichen polycyclischen Verbindung **20**. Die Hydrolyse des Bis-anhydrids **20** zur Tetracarbonsäure und deren Veresterung mit Diazomethan erbrachte **19**. Maleinanhydrid- und Maleinester-1 : 2-Produkt besitzen somit die gleiche Konfiguration.

Das Bis-anhydrid **20** ging mit siedendem Anilin zu 94% in das Bis-*N*-phenylimid **21** über. Die gleiche Verbindung **21** entstand zu 67% auch bei der Cycloaddition von **1** an 2 Moll. *N*-Phenyl-maleinimid. Die Einwirkung von Palladium-Kohle auf **21** bei 300° war mit Dehydrierung und Abspaltung eines Maleinimid-Restes verbunden; man erhielt 80% des Pyrrol-dicarbonsäure-*N*-phenylimids **22**, das auch aus dem Dicarbonsäureester **7** mit Anilin hervorging. Damit ist der chemische Nachweis erbracht, daß auf dem Wege zu den 1 : 2-Produkten keine Skelettänderung stattfindet.

**22****23:** R = C₆H₅CO**24:** R = CO₂CH₃**25:** R = CN

Nur cursorisch wurden 1 : 2-Produkte aus **1** mit *trans*-1.2-Dibenzoyl-äthylen, Methylacrylat und Acrylnitril untersucht und in die Tab. 1 aufgenommen.

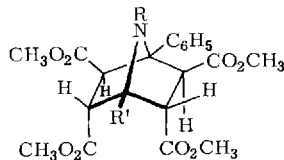
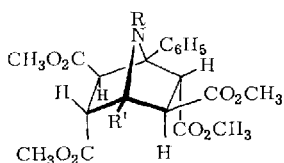
Tab. 1. 1 : 2-Produkte aus 2.4-Diphenyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) (**1**) mit Dipolarophilen

| Dipolarophil und Konzentration | | % Ausb. | 1 : 2-Produkt Schmp. | Formel |
|-------------------------------------|------------------------|---------|-------------------------|-----------|
| Fumarsäure-dimethylester | 0.64 <i>m</i> in Xylol | wenig | | |
| | 2.2 <i>m</i> in Xylol | 46 | 197–198° | 17 |
| | Schmelze | 77 | | |
| Maleinsäure-dimethylester | 0.7 <i>m</i> in Xylol | 2 | 272–274° | 19 |
| | als Solvens | 6 | (Zers.) | |
| Maleinanhydrid | 0.9 <i>m</i> in Xylol | 76 | 260° (Zers.) | 20 |
| | 2.0 <i>m</i> in Xylol | 94 | | |
| <i>N</i> -Phenyl-maleinimid | 0.8 <i>m</i> in Xylol | 67 | 338° (Zers.) | 21 |
| <i>trans</i> -1.2-Dibenzoyl-äthylen | 1 <i>m</i> in Xylol | 77 | 185–186° | 23 |
| Acrylsäure-methylester | als Solvens | 91 | Öl | 24 |
| Acrylnitril | als Solvens | 0.6 | 217–218° | 25 |
| Acenaphthylen | 1.8 <i>m</i> in Xylol | 15 | 354–357° | 34 |
| | Schmelze | 70 | | |

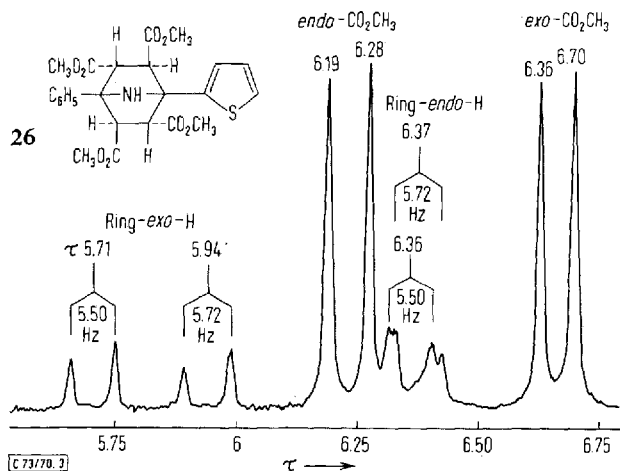
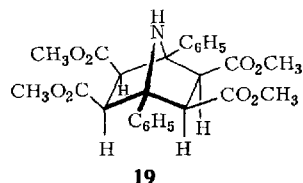
D. Die Konfiguration der mit Fumarsäure- und Maleinsäureester erhaltenen 7-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan-Derivate

Die Cycloaddition an *Fumarsäure-dimethylester* erfolgte unter Erhaltung der *trans*-Konfiguration, wie die Kopplungskonstante $J_{2,3} = J_{5,6} = 5.7$ Hz in **17** lehrte. Nicht nur **17**, auch **28** wäre mit den spektralen Daten vereinbar; **17** besitzt eine zweizählige Symmetrieachse, **28** eine Symmetrieebene. Wir setzten 4-Phenyl-2-[thienyl-(2)]-oxazolinon-(5) (**37**) in der Dimethylfumarat-Schmelze um und erhielten 33% **26**. Im NMR traten hier *zwei* AB-Spektren für die gesättigten Ringprotonen auf, was nur

mit **26**, nicht aber mit **29** vereinbar ist (Abbild. 3). Nicht minder charakteristisch ist die Nichtäquivalenz aller vier Estermethylgruppen. Wir schreiben daher dem Produkt aus 2.4-Diphenyl-oxazolinon-(5) (**1**) die analoge Konfiguration **17** zu.



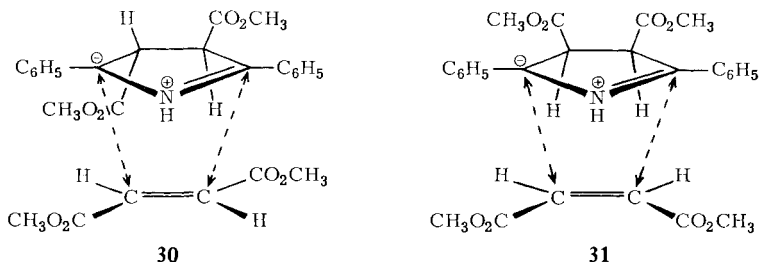
| | R | R' | |
|-----------|-------------------|-------------------------------------|-----------|
| 17 | H | C ₆ H ₅ | 28 |
| 26 | H | C ₄ H ₃ S (2) | 29 |
| 27 | COCH ₃ | C ₆ H ₅ | |



Abbild. 3. NMR-Spektrum von 1-Phenyl-4-[thienyl-(2)]-7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-tetracarbonsäure-(2*r*.3*t*.5*c*.6*r*)-tetramethylester (**26**) in CDCl₃ mit TMS als innerem Standard; gedehnter Ausschnitt

Da im Bis-addukt des *Maleinsäure-dimethylesters* alle vier gesättigten Ringprotonen äquivalent sind (S. 2373), kommen nur der *all-exo*-Tetracarbonester **19** oder die *all-endo*-Konfiguration in Frage. Während das Fumarester-Bis-addukt mit Acetylchlorid in siedendem Chloroform 96% des *N*-Acetyl-Derivats **27** erbrachte, war eine *N*-Acetylierung des Maleinester-Bis-addukts weder unter diesen Bedingungen noch in siedendem Acetanhydrid zu erzielen. Nur die Formulierung als *exo*-Tetracarbonester

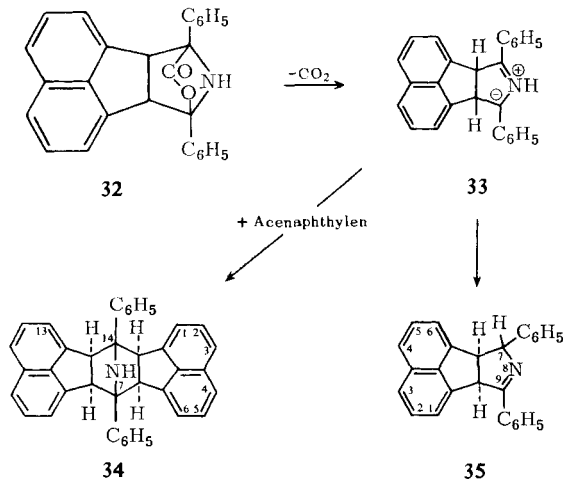
19 macht diese Reaktionsträgheit als Folge massiver sterischer Hinderung verständlich. Auch die Bis-addukte des Maleinanhydrids und *N*-Phenyl-maleinimids müssen *all-exo*-konfiguriert sein.



Die Kenntnis der Konfigurationen erlaubt den Schluß, daß sich die intermediären Azomethin-ylide (vgl. S. 2372) über die Zwei-Ebenen-Orientierungskomplexe^{8,9)} **30** und **31** an Fumarsäureester bzw. Maleinsäureester cycloaddieren. Da sich die Carbonester-Gruppen der cyclischen Azomethin-ylide nicht in Konjugation mit dem 1,3-Dipolsystem befinden, beeinflussen sie die Orientierungskomplexe der Cycloaddition nur mit ihrem sterischen Effekt. Es ist leicht zu erkennen, daß die Reaktionswege über **30** und **31** die sterisch günstigsten sind, daher auch ausschließlich beschritten werden.

E. Die Selektivität der Azomethin-ylid-Zwischenstufen und die Reaktion von **1** mit Acenaphthylen

Das Oxazolium-5-oxid **2**, das mesoionische Tautomere des Azlactons, ist durch aromatische Mesomerie stabilisiert. Die mit einer gewissen Zwangsläufigkeit postulierte Zwischenstufe **3** ist wie **2** ein Azomethin-ylid. Der fehlende aromatische Charakter



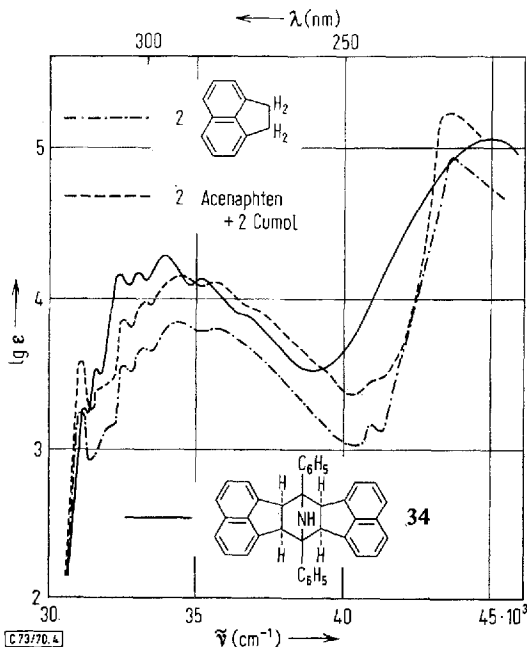
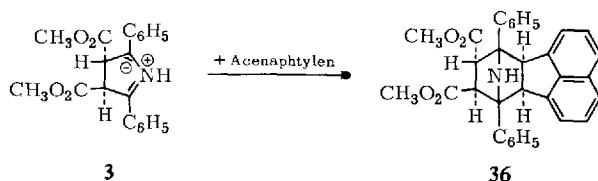
⁸⁾ R. Huisgen, *Angew. Chem.* **75**, 742, 754 (1963); *Angew. Chem. internat. Edit.* **2**, 633, 645 (1963); *J. org. Chemistry* **33**, 2291 (1968).

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

sollte **3** zu einer „heißeren“, weniger selektiven Zwischenstufe machen als **2**. Eine Bestätigung dafür fanden wir in Versuchen mit der winkelgespannten Doppelbindung des Acenaphthylens als Dipolarophil.

Die Reaktion von **1** mit 2 Äquivalenten Acenaphthylen in 1,8 *m* Xylollösung bei 110° erbrachte 33% Δ^1 -Pyrrolin **35** und 15% 1:2-Produkt **34**. Wie oben für Fumarsäureester geschildert, konkurrieren die 1,2-H-Verschiebung und die Cycloaddition auf der Azomethin-ylid-Stufe **33**, die über **32** entsteht. Die gleiche Konkurrenz begegnete uns, als wir *N*-Phenyl- oder *C*-Methyl-*N*-phenyl-sydnon mit Acenaphthylen umsetzten¹⁰⁾; dort trat ein **33** entsprechendes cyclisches Azomethin-imin als Zwischenstufe auf.

Das 1:1-Produkt **35** entspricht im UV-spektralen Typ dem Acenaphthen; die C=N-Valenzschwingung bei 1621/cm kennzeichnet das Δ^1 -Pyrrolin. Die UV-Absorptionskurve des 1:2-Produkts **34** läßt sich recht gut annähern, wenn man zu derjenigen von 2 Moll. Acenaphthen noch die von 2 Moll. Cumol addiert (Abbild. 4).



Abbild. 4. UV-Absorption von **34**, Acenaphthen und Superposition von 2 Acenaphthen + 2 Cumol in Dioxan

¹⁰⁾ H. Gotthardt und R. Huisgen, Chem. Ber. **101**, 552 (1968).

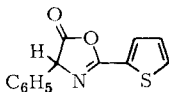
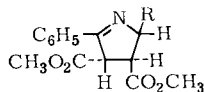
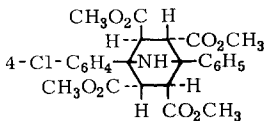
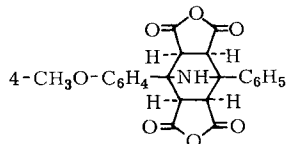
In der Acenaphthylen-Schmelze bei 110° erreicht dank der höheren Dipolarophil-Konzentration die Ausbeute an **34** 70%. Die Halbreaktionszeit beträgt dabei ca. 5 Minuten. Bei 90° ist die Umsetzung erheblich langsamer. Rührte man in die Lösung von **1** in 10 Äquivalenten Acenaphthylen bei 90° ein Äquivalent *Dimethylfumarat* ein, dann gelangte man zu 68% des 1:1:1-Produkts **36** der drei Komponenten. Das selektive Oxazolium-5-oxid **2** bevorzugt die Vereinigung mit Fumarsäureester als dem überlegenen Dipolarophil. Bei der anschließenden Konkurrenz des Fumarsäureesters und des Acenaphthylens um die heißere Zwischenstufe **3** siegt dagegen das Acenaphthylen dank seiner höheren Konzentration.

Es erscheint durchaus möglich, auf die kontrollierte Nutzung solcher Selektivitätsunterschiede 1,3-dipolarer Zwischenstufen die gezielte präparative Synthese von Dreikomponenten-Addukten zu gründen.

Eine kleine kinetische Studie¹¹⁾ bestätigte obige Schlußfolgerungen. In Dekalin bei 100° war der Eigenzerfall von **1** noch sehr langsam. Zugabe von Fumarsäuredimethylester induzierte die Kohlendioxid-Abgabe, deren volumetrische Verfolgung die zweite Reaktionsordnung erbrachte. Fügte man zusätzlich noch Acenaphthylen hinzu, trat *keine* meßbare Geschwindigkeitserhöhung auf. Acenaphthylen allein induziert den Zerfall, wenn auch weit schwächer. Bei 145° in *o*-Dichlorbenzol betrug die Halbreaktionszeit des **1**-Eigenzerfalls 190 Min.; sie wurde durch 0.13 *m* Acenaphthylen auf 39 Min. vermindert.

F. Reaktionen weiterer Δ^2 -Oxazolinone-(5) mit Äthylen-dicarbonsäure-(1,2)-estern

Neben der schon S. 2374 erwähnten Bildung von **26** aus dem Oxazolone **37** in der Fumarsäureester-Schmelze haben wir einige Versuche mit der *in situ*-Arbeitsweise³⁾ ausgeführt. *C*-Phenyl-*N*-[4-chlor-benzoyl]-glycin wurde mit Acetanhydrid in Gegenwart von Dimethylfumarat cyclisiert und ergab 91% Pyrrolin **38** als Isomerengemisch sowie 2% kristallines **40**. Entsprechend setzten wir *C*-Phenyl-*N*-cyclohexylcarbonylglycin mit Maleinsäure-dimethylester und Acetanhydrid zu 100% **39**, vermutlich Isomerengemisch, um. Schließlich wurde noch das Bis-anhydrid **41** aus *C*-Phenyl-*N*-anisoyl-glycin mit Maleinanhydrid und Acetanhydrid bereitet.

**37****38**: R = C₆H₄-Cl-(4)**39**: R = cyclo-C₆H₁₁**40****41**

¹¹⁾ Versuche von Dr. F. G. Thorpe, München 1962/63.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie sei aufrichtig für die Unterstützung des Arbeitsprogramms gedankt. Herrn H. Schulz und Frau M. Schwarz, München, danken wir für die Ausführung der Mikroanalysen, Herrn H. Huber für die spektralen Messungen.

Beschreibung der Versuche

Δ^1 -Pyrroline aus 2.4-Diphenyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) mit α,β -ungesättigten Carbonestern und Nitrilen

2.5-Diphenyl- Δ^1 -pyrrolin-dicarbonensäure-(3.4)-dimethylester (5)

a) 3.56 g (15.0 mMol) 2.4-Diphenyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) (**1**)⁵ und 2.30 g (16.0 mMol) Fumar-säure-dimethylester entwickelten beim 1stdg. Erhitzen in 20 ccm trockenem Xylol auf 120° 12.5 mMol (85%) Kohlendioxid, die erste Hälfte davon in ca. 5 Minuten. Die farblose klare Lösung verdünnte man nach Erkalten mit 30 ccm Cyclohexan und saugte nach 1tägigem Aufbewahren im Kühlschrank 3.39 g (67%) farblose Nadeln ab, die nach Umlösen aus Methanol bei 137–138° schmolzen.

IR (KBr): Kein NH; C=O 1737; C=N 1617; C–O 1181, 1204, 1227, 1248; arom. CH-Wagging 694, 704, 746, 767, 781/cm.

UV (Dioxan): λ_{\max} 307 nm ($\lg \epsilon$ 3.01), 246 (4.22).

NMR (CDCl₃): 2 arom. H m τ 2.0–2.2, 8 arom. H m 2.45–2.8. 5-H: Das m bei 4.25–4.55 besteht aus den A-Teilen zweier AB-Spektren (2 Diastereomere, vgl. S. 2370) mit $J_{4,5} = 12$ und 11 (?) Hz; jede Linie ist durch die Long range-Kopplung mit 3-H noch einmal aufgespalten ($J_{3,5} = 1.5$ Hz). 3-H und 4-H m 5.2–5.7; OCH₃ 3 H s 6.23, 1.5 H s 6.34, 1.5 H s 6.37.

C₂₀H₁₉NO₄ (337.4) Ber. C 71.20 H 5.68 N 4.15 Gef. C 71.03 H 5.67 N 4.16

b) 2.0 g (8.4 mMol) **1** und 1.24 g (8.6 mMol) Maleinsäure-dimethylester in 10 ccm absol. Xylol wurden 3 Stdn. auf 120° erhitzt; 95% CO₂, die erste Hälfte in 4 Minuten. Beim Erkalten schied sich 80 mg (2%) des 1:2-Produkts **19** in farblosen, bei 258–261° schmelzenden Nadeln ab. Nach Zusatz von Cyclohexan zur Mutterlauge kristallisierten bei 1wöchigem Aufbewahren im Kühlschrank 1.26 g (45%) farblose Nadeln, die aus Methanol umgelöst den Schmp. 138–139° zeigten und mit dem nach a) erhaltenen Produkt in Misch-Schmp. und IR übereinstimmen.

Gef. C 71.32 H 5.70 N 4.27

c) 2.37 g (10.0 mMol) **1** erhitze man in 8.0 ccm (64 mMol) Maleinsäure-dimethylester 30 Min. auf 90°, wobei 10 mMol CO₂ austraten. Nach destillativer Entfernung des überschüssigen Dipolarophils gingen bei 210–230° (Bad)/0.02 Torr 3.11 g (92% roh) zähes gelbes Öl über. Das NMR-Spektrum (CDCl₃) wies die drei oben für **5** beschriebenen Ester-methyl-Signale in anderem relativem Verhältnis neben weiteren Satelliten auf. Der Destillationsrückstand kristallisierte aus Methanol: 275 mg (6%) 1:2-Produkt **19**, Schmp. 272–274° (Zers.).

Dehydrierung von 5: Beim Erhitzen der Mischung aus 169 mg **5** und 100 mg 10proz. Palladium/Kohle auf 260° war die Wasserstoffentwicklung nach 5 Min. abgeschlossen. Man kochte mit Benzol aus, engte ein und versetzte mit Cyclohexan: 80 mg (48%) farbloser 2.5-Diphenyl-pyrrol-dicarbonensäure-(3.4)-dimethylester (**7**) mit Schmp. 145–148°, in Misch-Schmp. und IR übereinstimmend mit authent. Präparat³⁾.

Alkalische Hydrolyse von 5: 200 mg **5** kochte man mit 5 ccm 30proz. methanolischer Kalilauge + 1 ccm Wasser 2 Stdn., verdünnte mit 10 ccm Wasser, filtrierte über Aktivkohle

und säuerte mit Essigsäure an: 154 mg (98%) 2.5-Diphenyl- Δ^1 -pyrrolin-carbonsäure-(4) (**8**) in farblosen Nadeln mit Zers.-P. 163–164°.

IR (KBr): breite OH-Region; C=O 1709; C=N 1608; C₆H₅-Wagging 690, 755/cm.

C₁₇H₁₅NO₂ (265.3) Ber. C 76.96 H 5.70 N 5.28 Gef. C 76.92 H 5.93 N 5.25

2.3.5-Triphenyl- Δ^1 -pyrrolin-carbonsäure-(4)-äthylester (**9**): Aus 10 mMol **1** in 10.0 ccm (60 mMol) Zimtsäure-äthylester wurden in 2.5 Stdn. bei 120° 9.6 mMol CO₂ freigesetzt. Nach Entfernen des überschüssigen Zimtesters i. Vak. kristallisierte der Rückstand aus Methanol: 2.38 g (64%) farblose verfilzte Nadeln mit Schmp. 145–148°.

IR (KBr): C=O 1713; C=N 1610/cm.

C₂₅H₂₃NO₂ (369.4) Ber. C 81.26 H 6.28 N 3.79 Gef. C 81.24 H 6.23 N 4.00

Überführung von **9** in 2.3.5-Triphenyl-pyrrol (**11**): Man kochte 400 mg **9** mit 8 ccm 30proz. methanolischer Kalilauge und 2 ccm Wasser 2 Stdn., verdünnte mit Wasser, klärte mit Kohle und machte essigsauer: 315 mg (85%) farblose Carbonsäure **10** mit Schmp. 70–74°. 250 mg **10** wurden mit 250 mg 10proz. Palladium/Kohle 15 Min. auf 260° erhitzt. Nach Erkalten zog man mit siedendem Methylenchlorid aus, dessen Rückstand aus wäßrigem Methanol kristallisierte: 168 mg (78%) farbloses **11**, aus 80proz. Methanol Schmp. 140–141° (Lit.¹²): 140–141°), in Misch-Schmp. und IR-Spektrum übereinstimmend mit einem aus α,β -Dibenzoyl-äthylbenzol, Ammoniumacetat und Eisessig bereiteten Präparat¹³.

IR (KBr): NH 3400; arom. CH-Wagging 696, 759/cm.

4 (oder 3)-Methyl-2.5-diphenyl- Δ^1 -pyrrolin-dicarbonensäure-(3.4)-dimethylester (**13**): 10 mMol **1** reagierten mit 10 ccm Mesaconsäure-dimethylester in 2 Stdn. bei 120° unter Abspaltung von 96% CO₂. Aus dem Eindampfrückstand, der aus diastereomeren Addukten bestehen dürfte, kristallisierte mit Methanol nur eine Komponente: 577 mg (16%), farblos mit Schmp. 134–135° (80proz. Methanol).

IR (KBr): C=O 1730; C=N 1610; arom. CH-Wagging 695, 705, 758, 773/cm.

C₂₁H₂₁NO₄ (351.3) Ber. C 71.80 H 6.03 N 3.99 Gef. C 71.85 H 5.83 N 4.14

Überführung von **13** in 3-Methyl-2.5-diphenyl-pyrrol (**12**): Die Hydrolyse mit 30proz. Kalilauge erbrachte eine bei 57–65° schmelzende Carbonsäure, die wie oben mit Palladium/Kohle dehydriert und decarboxyliert wurde. Man erhielt 89% farbloses **12** mit Schmp. 100 bis 101°.

IR (KBr): NH 3430; C₆H₅-Wagging 693, 753; Pyrrol-H-Wagging 808/cm.

C₁₇H₁₅N (233.3) Ber. C 87.51 H 6.48 N 6.00 Gef. C 87.50 H 6.79 N 5.91

Synthese des 3-Methyl-2.5-diphenyl-pyrrols (**12**): 2.0 g (7.9 mMol) 1.2-Dibenzoyl-propan¹⁴ und 3.0 g Ammoniumacetat kochte man in 10 ccm Eisessig 2 Stdn. unter Rückfluß, verdünnte mit Wasser und saugte in der Kälte von 1.77 g (96%) **12** ab; Schmp. 100–101° (wäßriges Methanol); IR und Misch-Schmp. dienen der Identifizierung.

2.5-Diphenyl-4-cyan- Δ^1 -pyrrolin (**14**): Aus 10.0 mMol **1** wurden bei 30 Min. Rückflußkochen mit 10 ccm (150 mMol) Acrylnitril (mit 0.1% Hydrochinon stabilisiert) 98% CO₂ abgespalten (5 mMol CO₂ in ca. 4 Min.). Nach Einengen i. Vak. kamen aus Methanol 193 mg (0.65%) des 1:2-Produkts **25** mit Roh-Schmp. 210–212°. Aus dessen Mutterlauge 1.19 g (48%) farbloses **14**, Schmp. 127–128° (Methanol).

IR (KBr): C=N 2230; C=N 1613; C₆H₅-Wagging 689, 697, 720, 757/cm.

¹²) A. Smith, J. chem. Soc. [London] **57**, 643 (1890).

¹³) F. Angelico und L. Calvello, Gazz. chim. ital. **31** II, 4 (1901).

¹⁴) R. E. Lutz und R. J. Taylor, J. Amer. chem. Soc. **55**, 1168 (1933).

NMR (CDCl₃): Das Einproton-Signal bei $\tau = 4.42$ ppm muß auf das 5-H zurückgehen. Es ist der A-Teil eines AX-Spektrums ($J_{4,5} = 7.4$ Hz); jede der beiden Linien ist durch die Homoallyl-Kopplung mit 3-H₂ zu einem t mit $J_{5,3A} \approx J_{5,3B} \approx 2$ Hz aufgespalten. 3-H₂ und 4-H m $\tau = 6.2-6.8$; 2 arom. H m 2.0-2.25 und 8 arom. H m 2.4-2.9.

C₁₇H₁₄N₂ (246.3) Ber. C 82.90 H 5.73 N 11.37 Gef. C 83.10 H 5.73 N 11.38

In einem zweiten Versuch unterwarf man nach Abtrennung von 0.9% 1:2-Produkt der Destillation bei 230-250°(Bad)/0.04 Torr: 2.22 g (90%) zähes gelbes Öl, dessen NMR-Spektrum (CDCl₃) als Hauptprodukt **14**, daneben aber noch die Signale weiterer Stereoisomere zeigte.

Alkalische Hydrolyse von 14: 250 mg **14** kochte man 2 Stdn. mit 7 ccm 30proz. methanolischer *Kalilauge*, verdünnte mit Wasser, machte essigsauer und nahm in Äther auf; dessen Rückstand kristallisierte aus Methanol: 246 mg (91%) farblose 2.5-Diphenyl- Δ^1 -pyrrolin-carbonsäure-(4) (**8**), Zers.-P. 160-162°, identisch mit dem oben aus **5** erhaltenen Präparat.

4c-Methyl-2.5r-diphenyl-4t-cyan- Δ^1 -pyrrolin (15): 10.0 mMol **1** spalteten beim Rückfluß-kochen in 10 ccm *Methacrylnitril* in 80 Min. quantit. CO₂ ab. Nach Einengen i. Vak. erhielt man aus Methanol 667 mg (26%) farblose, bei 111-113° schmelzende Kristalle; aus Methanol Rhomboeder mit Schmp. 112-113°.

IR (KBr): C \equiv N 2235; C=N 1611; C₆H₅-Wagging 687, 703, 741, 762/cm.

UV (Dioxan): λ_{\max} 248 nm (lg ϵ 4.26), der Extinktionsabfall nach dem Langwelligen ist steiler als bei der Absorptionskurve von **5**.

NMR (CDCl₃): s. Abbild. 1.

C₁₈H₁₆N₂ (260.3) Ber. C 83.04 H 6.20 N 10.76 Gef. C 82.82 H 6.04 N 10.74

Eine Isomerisierung von **15** war weder in siedendem Dioxan noch in Benzol unter Zusatz von Triäthylamin zu erzielen.

4t-Methyl-2.5r-diphenyl-4c-cyan- Δ^1 -pyrrolin (16): In einem zweiten *Methacrylnitril*-Versuch, wie oben mit 10 mMol **1** ausgeführt, destillierte man das Produkt bei 220-230° (Bad)/0.06 Torr: 2.29 g (88%) gelbes zähes Öl. Das NMR-Spektrum zeigte neben **15** die Anwesenheit des Diastereomeren **16** in praktisch gleicher Menge. NMR-Spektrum S. 2371.

Überführung von 15 in 3-Methyl-2.5-diphenyl-pyrrol (12): 200 mg **15** behandelte man 6 Stdn. mit 5 ccm siedender 30proz. methanolischer *Kalilauge* und 2 ccm Wasser; Ansäuern nach Verdünnen mit Wasser gab 118 mg *Carbonsäure*. Diese wurde mit 100 mg 10proz. *Palladium/Kohle* 10 Min. auf 250° erhitzt. Nach Ausziehen mit Methylenechlorid kristallisierte dessen Rückstand aus 80proz. Methanol: 57 mg **12**, Schmp. 100-101° (IR, Misch-Schmp.).

7-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan-Derivate aus 2.4-Diphenyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) mit α,β -ungesättigten Carbonestern und Nitrilen

1.4-Diphenyl-7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-tetracarbonsäure-(exo-2.5;endo-3.6)-tetramethylester (17)

a) Die Suspension von 2.37 g (10.0 mMol) **1** und 14.4 g (100 mMol) *Fumarsäure-dimethylester* in 30 ccm trockenem Xylol erhitzte man 20 Min. zum gelinden Sieden, wobei 10 mMol CO₂ (5 mMol nach ca. 2 Min.) austraten. Nach Erkalten saugte man den Dipolarophil-Überschuß ab, befreite bei 11 Torr vom Xylol und bis 120° (Bad)/0.001 Torr vom restlichen Fumarester. Den in Methylenechlorid gelösten Rückstand klärte man mit Aluminiumoxid, engte ein und kristallisierte aus Methanol in mehreren Fraktionen 2.22 g (46%) farblose Nadeln mit Schmp. 193-195°. Nach Umlösen aus Methylenechlorid/Methanol oder Acetonitril Schmp. 197-198°.

IR (KBr): NH 3285; CH₃ 2955; C=O 1710, 1734 und 1746; Benzolbanden 1498, 1603 schwach; C—O 1168, 1195 (breit); arom. CH-Wagging 695, 700, 754/cm. Die 3 Carbonyl-Valenzschwingungen sind nahezu intensitätsgleich. Möglicherweise führen die NH-verbrückte Estergruppe sowie *endo*- und *exo*-CO₂CH₃ zu unterschiedlichen Wellenzahlen; auch ein Zusammenhang mit der Gitteranordnung im Kristall ist möglich. In der CCl₄-Lösung nur noch *eine* breite C=O-Bande bei 1740 mit Schulter bei 1729/cm; NH bei 3277/cm.

UV (Chloroform): Nur Absorption des subst. Benzols bei 261 nm mit lg ε 3.24.

NMR (CDCl₃): Abbild. 2. Vermutlich werden die *exo*-Ring-H zusätzlich von der sek. Aminogruppe entschirmt, bilden also den bei τ = 5.69 ppm auftretenden A-Teil des AB-Spektrums.

C₂₆H₂₇NO₈ (481.5) Ber. C 64.85 H 5.65 N 2.91

Gef. C 65.13 H 5.77 N 3.01 Mol.-Gew. 467 (nach Rast in Campher)

b) In 36 g (0.25 Mol) geschmolzenes, auf 130° erhitztes *Dimethylfumarat* trug man portionsweise in 2 Stdn. 5.93 g (25 mMol) **1** ein, hielt noch 30 Min. auf 130° und entfernte den Dipolarophil-Überschuß bis 120° (Bad)/0.001 Torr. Der Rückstand ergab aus Methylenchlorid/Methanol 9.20 g (77%) **17** mit Roh-Schmp. 188–191°.

c) 169 mg (0.50 mMol) **5** wurden mit 144 mg (1.0 mMol) *Dimethylfumarat* in 1 ccm Xylol 5 Stdn. im 140°-Ölbad erhitzt. Nach Abziehen des Xylols und Sublimieren des Fumaresters (118 mg, 82%) blieb das Pyrrolin **5** zurück, IR-identisch mit dem Ausgangsmaterial. **5** ist also nicht Zwischenstufe der **17**-Bildung.

Katalytische Hydrierung von **17**

a) 1.50 mMol **17** in 15 ccm Eisessig und 15 ccm Essigester nahmen in Gegenwart von 200 mg 10proz. *Palladium/Kohle* bei 10stdg. Schütteln keinen *Wasserstoff* auf.

b) 1.0 g (2.1 mMol) **17** in 150 ccm Essigester behandelte man mit 600 mg 10proz. *Palladium/Kohle* und 275 at *Wasserstoff* 6 Stdn. im Schüttelautoklaven bei 195°. Die filtrierte Lösung wurde mit 2*n* HCl und Wasser gewaschen, i. Vak. eingedampft und mit Methanol digeriert: 848 mg (84%) *1,4-Dicyclohexyl-7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-tetracarbonsäure-(exo-2.5; endo-3.6)-tetramethylester (18)* in farblosen Kristallen, Schmp. 168–169° (Methanol).

IR (KBr): NH 3305; C=O 1717, 1738, 1747/cm (schlecht getrennt).

NMR (CDCl₃): Kein arom. H; 2-, 3-, 5- und 6-H als AB-Spektrum bei τ = 6.08 und 6.61 mit *J*_{trans} = 5.5 Hz; 2 *exo*-CO₂CH₃ s 6.26, 2 *endo*-CO₂CH₃ s 6.32, 2 C₆H₁₁ m 7.6–9.2.

C₂₆H₃₉NO₈ (493.6) Ber. C 63.26 H 7.96 N 2.84 Gef. C 63.72 H 7.99 N 3.02

N-Acetyl-Derivat 27: 200 mg (0.42 mMol) **17** kochte man 10 Stdn. mit 10 ccm *Acetylchlorid* und 10 ccm reinem Chloroform, dampfte i. Vak. zur Trockne und löste aus Methylenchlorid/Methanol zu 208 mg (96%) farblosen Nadeln um, Schmp. 218–219.5°.

IR (KBr): C=O (Ester) 1725, 1740; Amid-I 1682/cm.

C₂₈H₂₉NO₉ (523.5) Ber. C 64.23 H 5.58 N 2.68 Gef. C 64.69 H 5.80 N 2.64

1,4-Diphenyl-7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-tetracarbonsäure-(exo-2.3.5.6)-tetramethylester (19): s. S. 2379; aus Benzol/Cyclohexan farblose Nadeln mit Zers.-P. 272–274°.

IR (KBr): NH 3280; C=O 1742, 1758; C—O 1200 (breit); C₆H₅-Wagging 696, 767/cm. In CCl₄: NH 3287; C=O 1748 und 1730/cm (Schulter).

NMR (CDCl₃): 2 C₆H₅ s τ = 2.69, 4 CH s 6.34, 4 CO₂CH₃ s 6.77.

C₂₆H₂₇NO₈ (481.5) Ber. C 64.85 H 5.65 N 2.91 Gef. C 64.88 H 5.49 N 3.26

Versuch zur Acetylierung von 19: 165 mg **19** lösten sich in 10 ccm siedendem *Acetylchlorid* und 10 ccm Chloroform. Nach 12stdg. Kochen erhielt man nach Einengen 141 mg **19** aus Methylchlorid/Methanol unverändert zurück. Auch nach 2stdg. Kochen mit *Acetanhydrid* wurde **19** vollständig zurückisoliert.

1.4-Diphenyl-7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-tetracarbonsäure-(exo-2.3.5.6)-bis-anhydrid (20): Versetzte man die Lösung von 5.88 g (60 mMol) *Maleinsäure-anhydrid* in 20 ccm Xylol mit 5.93 g (25m Mol) **1**, kam es zu spontaner CO_2 -Entwicklung und Selbsterwärmung bis 45°. Nach 30 Min. erwärmte man noch 10 Min. im 50°-Bad. Nach Erkalten wurden 9.16 g (94%) farblose schwerlösliche Nadeln mit Zers.-P. 252° abgesaugt; aus Acetonitril Zers.-P. 260°.

IR (KBr): NH 3280; C=O 1774, 1853; C—O 1216/cm.

$C_{22}H_{15}NO_6$ (389.4) Ber. C 67.86 H 3.88 N 3.60 Gef. C 68.36 H 4.05 N 3.90

Überführung von 20 in 19: 100 mg (0.26 mMol) **20** erwärmte man mit 2 ccm 2*n* NaOH bis zur Lösung. Ansäuern in der Kälte gab 104 mg (95%) farblose *exo-Tetracarbonsäure* mit Zers.-P. 241—243°. 60 mg davon löste man in 10 ccm Aceton + 10 ccm Methanol und behandelte mit äther. *Diazomethan*-Lösung. Nach Einengen aus Methanol 49 mg (72%) farblose Nadeln, in Schmp., Misch-Schmp. und IR übereinstimmend mit **19**.

1.4-Diphenyl-7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-tetracarbonsäure-(exo-2.3.5.6)-bis-phenylimid (21)

a) Aus 1.0 g (4.2 mMol) **1** und 1.73 g (10.0 mMol) *N-Phenyl-maleinimid* in 10 ccm Xylol entwickelten sich in 15 Min. im 70°-Bad 98% CO_2 . Dabei kristallisierten 1.53 g (67%) farblose Nadeln, Zers.-P. 338° (Acetonitril). Die Schwerlöslichkeit erlaubte NMR-Aufnahme nicht.

IR (KBr): NH 3290; C=O 1708, 1777; C_6H_5 -Wagging 687, 693, 749, 757/cm.

$C_{34}H_{25}N_3O_4$ (539.6) Ber. C 75.68 H 4.67 N 7.79 Gef. C 75.29 H 4.68 N 8.19

b) 200 mg (0.51 mMol) *Bis-anhydrid 20* kochte man mit 1.5 g *Anilin* 2 Stdn. unter Rückfluß, entfernte Anilin i. Vak. und kristallisierte aus Methanol 261 mg (94%) *Bis-phenylimid 21*, farblos, Zers.-P. 326—328°, IR-identisch mit obigem Präparat.

Palladium-Dehydrierung von 21: Je 1.0 g **21** und 10proz. *Palladium/Kohle* wurden 1.5 Stdn. auf 300° erhitzt. Nach Erkalten zog man mit Methylchlorid aus, engte ein und erhielt mit Methanol 530 mg (80%) gelbgrüne, in Lösung blau fluoreszierende Nadeln des *2.5-Diphenyl-pyrrol-dicarbonsäure-(3.4)-N-phenylimids (22)* mit Schmp. 296—298°.

IR (KBr): NH 3270; C—O 1678, 1744/cm.

$C_{24}H_{16}N_2O_2$ (364.4) Ber. C 79.10 H 4.43 N 7.69 Gef. C 78.96 H 4.49 N 7.70

Unabhängige Synthese von 22: 503 mg (1.5 mMol) **7**³⁾ wurden mit 1.6 mMol *Anilin* 2 Stdn. auf 200° und 10 Min. auf 280° erhitzt. Aus Methanol kristallisierten 295 mg (54%) **22**, gelbgrün mit Schmp. 296—298°; IR-Vergleich und Misch-Schmp.

1.4-Diphenyl-exo-2.5;endo-3.6-tetrabenzoyl-7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan (23): 2.37 g (10.0 mMol) **1** und 5.19 g (22 mMol) *trans-1.2-Dibenzoyl-äthylen* in 15 ccm Xylol erwärmte man 3 Stdn. auf 70°, wobei 98% CO_2 austraten; 50% CO_2 in ca. 15 Minuten. Nach Abziehen des Xylols i. Vak. kamen aus Methylchlorid/Methanol 5.12 g (77%) blaßgelbe Kristalle mit Schmp. 168—172°. Aus Acetonitril umgelöst, schmolzen die farblosen Nadeln bei 185—186°, verfestigten sich wieder, um bei 222—226° eine gelbe Schmelze zu liefern.

IR (KBr): NH 3230; C=O 1675; C_6H_5 -Wagging 686, 695, 756/cm.

$C_{46}H_{35}NO_4$ (665.8) Ber. C 82.98 H 5.30 N 2.10

Gef. C 82.96 H 5.49 N 2.44 Mol.-Gew. 697 (osmometr. in Benzol)

1.4-Diphenyl-7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-dicarbon säure-(2.5 bzw. 2.6)-dimethylester (24): 10 mMol **1** lösten sich in 10 ccm *Acrylsäure-methylester* unter Selbsterwärmung und CO_2 -Abgabe (94% nach 30 Min., die Hälfte nach 5 Min.). Die gelbe Lösung wurde noch 10 Min. gekocht. Bei 180–195° (Bad)/0.04 Torr destillierten 3.31 g (91%) blaßgelbes zähes Öl, das nach Redestillation analysiert wurde. Keine Kristallisationsneigung, unbefriedigende C-Analyse.

$C_{22}H_{23}NO_4$ (365.4) Ber. C 72.31 H 6.34 N 3.83 Gef. C 73.78 H 6.55 N 4.02

1.4-Diphenyl-2.5(oder 2.6)-dicyan-7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan (25): s. S. 2380; Schmp. 217 bis 218° (Chloroform/Petroläther).

IR (KBr): NH 3260 (scharf und stark); $C\equiv N$ 2240 und 2225 (vermutlich je 1 Gruppe *exo* und *endo*); C_6H_5 -Wagging 696, 751, 780/cm.

$C_{20}H_{17}N_3$ (299.4) Ber. C 80.24 H 5.72 N 14.04 Gef. C 80.13 H 5.85 N 13.98

2.4-Diphenyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) und Acenaphthylen

a) In *Xylol*: 3.56 g (15.0 mMol) **1** und 4.56 g (30 mMol) *Acenaphthylen* in 10 ccm *Xylol* entwickelten in 1.5 Stdn. bei 110° 15 mMol CO_2 , die Hälfte davon in 13 Minuten. Den *Acenaphthylen*-Überschuß destillierte man bis 140° (Bad) i. Hochvak. ab; der Rückstand lieferte mit Äthanol 2.91 g blaßgelbe Kristalle, Schmp. 174–176° (trüb). Davon blieben beim Aufkochen mit 50 ccm Äthanol 1.12 g (15%) *1:2-Produkt 34* ungelöst; farblose derbe Kristalle mit Schmp. 354–356°. Das äthanolische Filtrat ergab nach Einengen 1.68 g (33%) farblose, bei 173–174° schmelzende Nadeln des *1:1-Produkts 35*.

b) 2.37 g (10.0 mMol) **1** erhitzte man in der *Acenaphthylen*-Schmelze (9.12 g, 60 mMol) 1 Stde. auf 110° (ca. 10 mMol CO_2 , 5 mMol nach 5 Min.), entfernte *Acenaphthylen* i. Hochvak. und kristallisierte den Rückstand aus Dimethylformamid zu 3.48 g (70%) **34**.

7.9-Diphenyl-7.9a-dihydro-6bH-acenaphtho[1.2-c]pyrrol (35): Farblose Nadeln mit Schmp. 173–174° (Äthanol).

IR (KBr): $C=N$ 1621; arom. CH-Wagging 696, 706, 752, 785, 808/cm.

UV (Chloroform): λ_{max} 306 nm ($\lg \epsilon$ 3.66), 301 (3.80), 290 (3.95), 280 (3.93), 234 (4.54). Die betreffenden Maxima des *Acenaphthens* als Modell liegen bei 306, 301, 290, 281 und 234 nm.

$C_{26}H_{19}N$ (345.4) Ber. C 90.40 H 5.54 N 4.06 Gef. C 90.67 H 5.69 N 3.86

7.14-Epimino-7.14-diphenyl-6b.7.7a.13b.14.14a-hexahydro-acenaphtho[1.2-k]fluoranthen (34): Farblos, Schmp. 354–357° (Dimethylformamid).

IR (KBr): NH 3270, bei 1675 arom. Oberschwingung, mittelstark; arom. CH-Wagging 702, 760, 775, 795/cm. — UV: Abbild. 4.

$C_{38}H_{27}N$ (497.6) Ber. C 91.72 H 5.47 N 2.82 Gef. C 91.26 H 5.55 N 3.20

7.10-Epimino-7.10-diphenyl-6b.7.8.9.10.10a-hexahydro-fluoranthen-dicarbon säure-(8.9-trans)-dimethylester (36): In die im 90°-Bad gerührte Lösung von 2.37 g (10.0 mMol) **1** in 15.2 g (100 mMol) *Acenaphthylen* trug man portionsweise in wenigen Min. 1.44 g (10.0 mMol) *Fumarsäure-dimethylester* ein, erhitzte noch 4 Stdn. auf 100° und destillierte den Dipolarophil-Überschuß bei 0.02 Torr bis 140° (Bad) ab. Der Rückstand kristallisierte aus Chloroform/Äthanol: 3.32 g (68%) blaßgelb, Schmp. 226–230°. Aus Cyclohexan farblose, bei 234–235° schmelzende Nadeln.

IR (KBr): NH 3260; $C=O$ 1716; $C-O$ 1173; arom. CH-Wagging 697, 758, 769, 782/cm.

UV (Chloroform): λ_{max} 306 nm ($\lg \epsilon$ 3.64), 301 (3.72), 292 (3.91), 282 (3.83), 233 (4.49).

NMR (CDCl₃): 14 arom. H m τ = 2.4–3.2, 2 arom. H t 3.82 mit $J = 7.5$ Hz; 6b-H und 10a-H als AB-Spektrum bei 5.06 und 5.63 mit $J = 6.5$ Hz; 8-H und 9-H als AB bei 6.01 und 6.46 mit $J = 5.5$ Hz; NH s 6.01; 2 OCH₃ s 6.07 und 6.68.

C₃₂H₂₇NO₄ (489.5) Ber. C 78.51 H 5.56 N 2.86

Gef. C 78.66 H 5.58 N 3.14 Mol.-Gew. 480 (Rast, Campher)

Reaktionen weiterer Azlactone mit Malein- oder Fumarsäureester

2-Phenyl-5-[4-chlor-phenyl]- Δ^1 (oder Δ^5)-pyrrolin-dicarbon säure-(3.4)-dimethylester (38) und 1-Phenyl-4-[4-chlor-phenyl]-7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-tetracarbon säure-(2r.3t.5c.6t)-tetramethylester (40): 2.90 g (10.0 mMol) *C*-Phenyl-*N*-[4-chlor-benzoyl]-glycin³⁾ und 2.16 g (15.0 mMol) Dimethylfumarat erhitzte man mit 5 ccm Acetanhydrid 45 Min. auf 100°. Dabei entweichen 10 mMol CO₂, die Hälfte davon in ca. 8 Minuten. Nach Abziehen von Essigsäure, Acetanhydrid und Fumarester, zuletzt i. Hochvak., nahm man den Rückstand in Methanol auf: 105 mg (2%) 40 in farblosen glänzenden Tafeln, Schmp. 203–204° (Methylenchlorid/Methanol).

IR (KBr): NH 3260; C=O 1709, 1731/cm.

C₂₆H₂₆ClNO₈ (516.0) Ber. C 60.52 H 5.08 N 2.72 Gef. C 61.11 H 5.34 N 3.11

Aus dem Mutterlaugen-Rückstand destillierte 38 bei 220–225° (Bad)/0.03 Torr, blaßgelbes Glas (3.39 g, 91%); nach Redestillation wurde analysiert. Das NMR-Spektrum verrät ein Isomerengemisch.

C₂₀H₁₈CINO₄ (371.8) Ber. C 64.60 H 4.88 N 3.77 Gef. C 64.82 H 5.12 N 3.12

4-Phenyl-2-[thienyl-(2)]- Δ^2 -oxazolion-(5) (37)¹⁵⁾: Das aus *C*-Phenyl-glycin und Thiophencarbon säure-(2)-chlorid wie üblich³⁾ bereitete *C*-Phenyl-*N*-[thienyl-(2)]-glycin schmolz bei 170–172° (wäßriges Äthanol); Ausb. 71%. 12 g (46 mMol) davon schüttelte man mit 20 ccm auf 55° erwärmtem Acetanhydrid, bis klare Lösung erzielt war. Rasches Abziehen von Essigsäure und Acetanhydrid i. Hochvak., Aufnehmen in 25 ccm heißem Benzol, Filtrieren mit 5 g Aluminiumoxid und Versetzen mit warmem Petroläther ergab 7.11 g (64%) fast farblose Prismen mit Zers.-P. 131–133°.

1-Phenyl-4-[thienyl-(2)]-7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-tetracarbon säure-(2r.3t.5c.6t)-tetramethylester (26)¹⁵⁾: In 18.0 g (125 mMol) Fumarsäure-dimethylester, im 110°-Bad geschmolzen, trug man in 2 Stdn. portionsweise 3.00 g (12.3 mMol) 37 ein. Nach weiteren 30 Min. bei 110° entfernte man den Dipolarophil-Überschuß i. Hochvak. und kristallisierte aus Methylenchlorid/Methanol 1.99 g (33%) 26; aus Acetonitril farblose Nadeln mit Schmp. 179–181°. – NMR s. Abbild. 3.

C₂₄H₂₅NO₈S (487.5) Ber. C 59.13 H 5.17 N 2.87 Gef. C 58.98 H 5.18 N 2.89

5-Cyclohexyl-2-phenyl- Δ^1 (oder Δ^5)-pyrrolin-dicarbon säure-(3.4)-dimethylester (39): 2.61 g (10 mMol) *C*-Phenyl-*N*-cyclohexylcarbonyl-glycin³⁾ brachte man mit 6 ccm (48 mMol) Maleinsäure-dimethylester und 5 ccm Acetanhydrid bei 130° zur Reaktion, wobei 5 mMol CO₂ in 5 Min., 10 mMol in 40 Min. freigesetzt wurden. Bei 190–195°/0.05 Torr gingen 3.43 g (100%) farbloses zähes Öl über, das man nach erneuter Destillation analysierte.

C₂₀H₂₅NO₄ (343.4) Ber. C 69.95 H 7.33 N 4.08 Gef. C 70.45 H 7.46 N 3.47

1-Phenyl-4-[4-methoxy-phenyl]-7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-tetracarbon säure-(exo-2.3.5.6)-bis-anhydrid (41): 4.28 g (15 mMol) *C*-Phenyl-*N*-anisoyl-glycin³⁾, 9.80 g (100 mMol) Malein-

¹⁵⁾ Bearbeitet von Dr. E. Brunn, München 1966.

säureanhydrid und 10 ccm Acetanhydrid erhitzte man 1 Stde. auf 120°; 95% CO₂, in 6 Min. die erste Hälfte. Nach Abdestillieren des Anhydrid-Überschusses isolierte man aus Methylenchlorid/Petroläther 1.49 g (24%), Zers.-P. 249–250°.

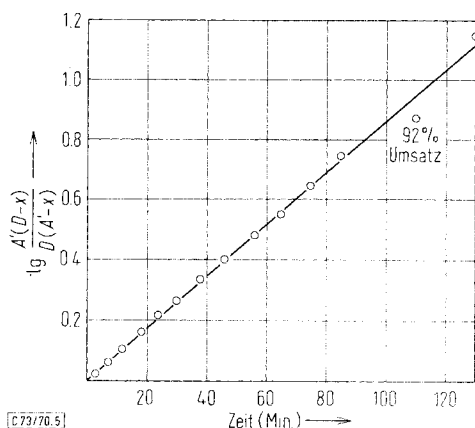
IR (KBr): NH 3260; C=O 1785, 1855; C—O 1233; C₆H₅-Wagging 695, 705, 767; C₆H₄-Wagging 831/cm.

C₂₃H₁₇NO₇ (419.4) Ber. C 65.87 H 4.09 N 3.34 Gef. C 65.58 H 4.31 N 3.60

Kinetische Versuche¹¹⁾

Die CO₂-Entwicklung aus einer Lösung von **1** in Dekalin oder *o*-Dichlorbenzol bei 100° erfolgt noch nicht mit nennenswerter Geschwindigkeit. Sie setzte auf Zusatz von *Dimethylfumarat* ein, erreichte aber nicht 100% Ausb., sondern nur 63–68% in 0.047–0.13 *m* Lösungen des Dipolarophils. Ein Teil des Materials reagierte offensichtlich in anderer Richtung ohne CO₂-Abgabe. In die integrierte Geschwindigkeitsgleichung 2. Ordnung wurden daher nicht die aus der Einwaage berechneten Konzentrationen *A* des Azlactons **1** eingesetzt, sondern die korrigierten Werte

$$A' = \frac{A \cdot \%(\text{CO}_2)\infty}{100}$$



Abbild. 5. Kinetik der CO₂-Entwicklung aus 0.086 *m* **1** und 0.127 *m* Dimethylfumarat in Dekalin bei 100°

Ein Beispiel (Abbild. 5) zeigt, daß die Reaktion mit Fumarsäureester bis zu hohem Umsatz der 2. Ordnung folgt. Versuche mit Variation der Dipolarophil-Konzentration (Tab. 2) bestätigen dies. Methode und Ausführung der volumetrischen CO₂-Bestimmung haben wir früher⁹⁾ beschrieben.

Der Eigenzerfall von **1** in *o*-Dichlorbenzol bei 150° zeigte eine Induktionsperiode; es resultierte eine S-Kurve, als man die CO₂-Volumina gegen die Zeit auftrug. Das hier zu vermutende Autokatalyse-Phänomen ist ungeklärt; der mangelnde Einfluß von Hydrochinon oder Dibenzoylperoxid spricht gegen eine Radikalkette. Bei dem viel rascheren **1**-Zerfall in Nitrobenzol – schon bei 100° meßbar – fehlt die Induktionsperiode, die 1. Reaktionsordnung wurde gefunden.

Tab. 2. Kinetik der Umsetzung des 2.4-Diphenyl- Δ^2 -oxazolinons-(5) (I) mit Dimethylfumarat bei 100° (Konz. in mMol/l)

| Azlacton I | | Fumarester | Acenaphthylen | % CO ₂ | 10 ³ k ₂ (l/Mol·sec) |
|-------------------------------|------|------------|---------------|-------------------|---|
| A | A' | D | | | |
| a) In Dekalin | | | | | |
| 55.1 | 36.9 | 31.7 | — | 67.0 | 4.1 |
| 55.3 | 37.2 | 47.4 | — | 67.3 | 4.1 |
| 56.1 | 37.6 | 88.7 | — | 67.0 | 4.6 |
| 55.1 | 37.8 | 121 | — | 68.6 | 4.4 |
| 56.3 | 38.0 | 127 | — | 67.6 | 4.2 |
| b) In <i>o</i> -Dichlorbenzol | | | | | |
| 55.1 | 34.7 | 93.1 | — | 63.0 | 4.3 |
| 57.5 | 38.7 | 123 | — | 67.0 | 4.2 |
| 56.9 | 24.9 | 94.7 | 91.0 | 43.8 | 4.6 |
| 53.8 | 28.9 | 94.4 | 85.9 | 53.7 | 4.2 |

[73/70]