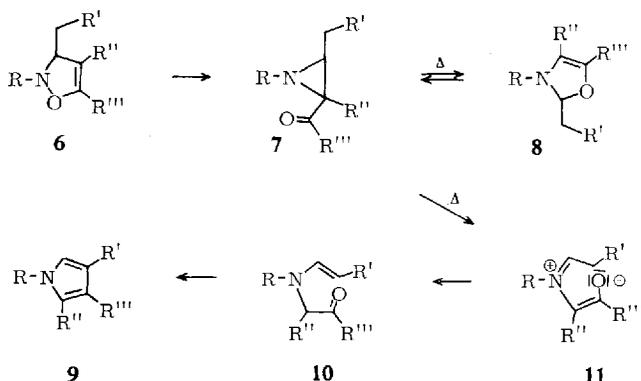


Der glatte Übergang in den Pyrrolester **4** weist **5** als das Zwischenprodukt der Hantzschschen Pyrrolsynthese aus. Es mußte vermutet werden, daß die spezielle Art der Substitution in **2** für diesen Ausgang verantwortlich ist, denn wie *Baldwin* an anderen Isoxazolen nachgewiesen hat, ist der über die Aziridine vom Typ **7** verlaufende Weg ein wichtiger Umlagerungsprozeß in der Dihydro-isoxazolreihe³⁾.



Dem Aziridinsystem **7** stehen offenbar in Abhängigkeit von den Substituenten zwei Umlagerungswege offen. Über Ringöffnung und Recyclisierung können thermisch sowohl die Oxazolinderivate vom Typ **8**³⁾ als auch die Pyrrole vom Typ **9**⁴⁾ gebildet werden. Da aus *Baldwins* systematischer Untersuchung hervorgeht, daß der Verlauf der Umlagerung in starkem Maße von den Substituenten abhängt, haben wir verschiedene Cycloaddukte vom Typ **6** dargestellt und ihr thermisches Verhalten untersucht.

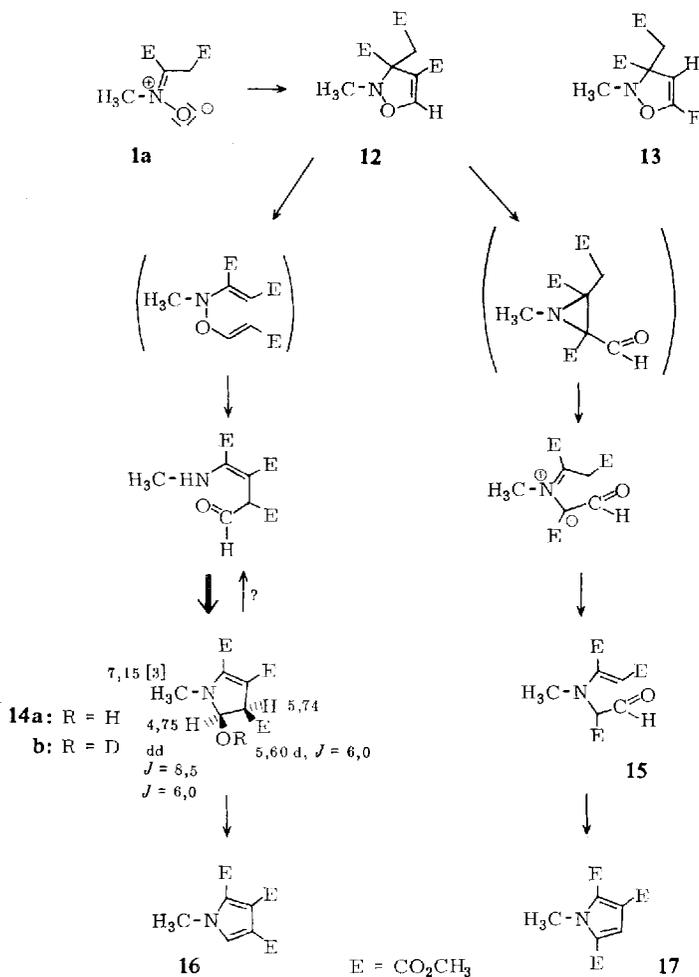
Aus **1a** und Propiolester bildet sich bei tiefer Temperatur das Cycloaddukt **12**⁵⁾. Wir konnten jedoch damals nur feststellen, daß die Addition bei 110° die beiden Pyrrollderivate **16** und **17** liefert. Für diesen Ausgang gibt es zwei Deutungsmöglichkeiten.

1) Nur bei hoher Temperatur bildet sich neben **12** auch **13**, das dann auf dem Hetero-Cope-Weg neben **16** auch **17** liefert.

2) **12** ist auch bei höherer Temperatur das einzige Cycloaddukt und kann über den Hetero-Cope-Weg **16** sowie über die Aziridin-Zwischenstufe und Ringöffnung das Enamin **15** erzeugen, das dann leicht in **17** übergeht.

Wir haben daher **12** durch Cycloaddition bei tiefer Temperatur erneut dargestellt und die NMR-spektroskopisch und dünnschichtchromatographisch einheitliche Verbindung durch Erhitzen in Toluol umgelagert.

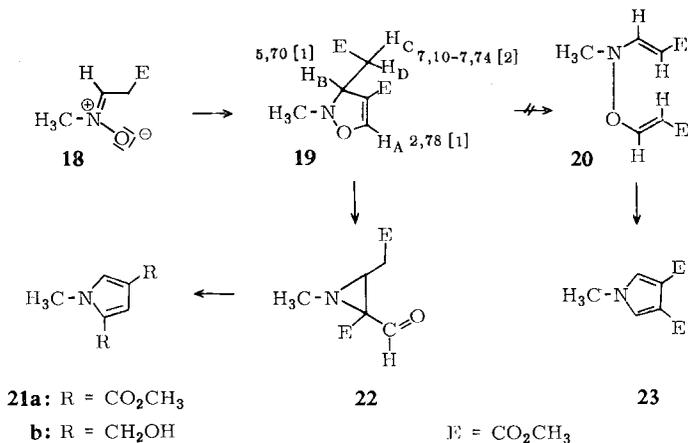
Man erhielt dabei zwei Verbindungen unterschiedlicher Polarität (dünnschichtchromatographische Analyse) in etwa gleicher Menge und eine dritte als Nebenprodukt. Die am wenigsten polare, die etwa gleichen R_F -Wert wie das Ausgangsmaterial **12** zeigte, erwies sich als der Pyrroltricarbonsäureester **17**, der vor allem durch die tiefe Lage des N-CH₃-Signals im Kernresonanzspektrum charakterisiert ist (τ 5.99, N-CH₃ flankiert von zwei Estergruppen), während für die andere polare Verbindung die Konstitution **14a** aus den spektralen Daten nahegelegt wird. Das Kernresonanz-



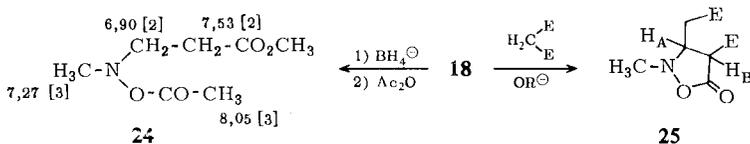
spektrum (s. Formel) zeigt nämlich neben einem Dublett bei τ 5.74 (1) mit der Kopplungskonstante $J = 8.5$ Hz ein Doppeldublett bei τ 4.75 (1) mit den Kopplungskonstanten $J = 8.5$ und 6.0 Hz für das Proton neben der OH-Gruppe. Das OH-Proton erscheint ebenfalls als Dublett bei τ 5.60 (1), $J = 6.0$ Hz. Dieses Signal verschwindet vollkommen nach Austausch mit D_2O , und das Doppeldublett bei τ 4.75 geht dann in ein klares Dublett mit $J = 8.5$ Hz über. Aus dieser Kopplung kann man zusätzlich schließen, daß die Wasserstoffe am 5-Ring *cis*-ständig sind. Erhitzen oder Säurebehandlung überführt **14a** in das bereits erwähnte Nebenprodukt der Reaktion, das als der Pyrroltricarbonsäureester **16** erkannt wurde. Dieser Ausgang des Experiments zeigt ganz klar, daß **12** das gemeinsame Zwischenprodukt bei der Bildung von **16** und **17** ist, und daß dieser Verbindung im Gegensatz zum Tetraester **2**, der ausschließlich **5** lieferte, zwei Umlagerungswege offenstehen. Im gleichen Maße wie

der Hetero-Cope-Prozeß kommt hier eine zweite, direkt zu einem Pyrrol führende und vermutlich über ein Aziridin-System ablaufende Umlagerungsmöglichkeit zum Zuge*).

Dieses Resultat regte dazu an, das Nitron **18** aus *N*-Methyl-hydroxylamin und Propiolester zu synthetisieren und mit weiterem Propiolester in das Cycloaddukt **19** zu überführen.



Sollten beide Umlagerungswege beschriftet werden, so wäre mit den Pyrroldiestern **21a** und **23** zu rechnen. Leider gelang es nicht, das entsprechende Nitron zu isolieren, es konnte zwar in Lösung als dünnschichtchromatographisch einheitliche Verbindung nachgewiesen und durch seine spektralen Daten als Nitron erkannt werden, aber die Darstellung in Substanz scheiterte an der hohen Empfindlichkeit (Fehlen der stabilisierenden Estergruppe am Nitron-System). **18** wurde daher in zwei die Struktur belegende Derivate übergeführt:



Boranat-Reduktion⁶⁾ und anschließende Acetylierung liefert das Hydroxylamin-Derivat **24**, das neben den analytischen Daten und dem Kernresonanzspektrum (s. Formel) durch die typische Carbonylbande bei 1770/cm charakterisiert ist. Dimethylmalonat-Natrium lieferte in der von *Kaminsky* und *Lamchen* beschriebenen Weise⁷⁾ unter Methanolabspaltung **25**.

* *Ann. b. d. Korr.* (4. 9. 1970): Die Möglichkeit eines thermischen Gleichgewichtes zwischen **12** und **13** kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Die Triebkraft müßte dann höhere thermodynamische Stabilität von **13** sein und es fällt sehr schwer, dann die ein-sinnige Reaktion des weniger hoch substituierten Addukts **19** zu verstehen.

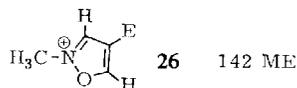
⁶⁾ R. F. C. Brown, V. M. Clark, M. Lamchen und Sir A. Todd, *J. chem. Soc.* [London] **1959**, 2116.

⁷⁾ L. S. Kaminsky und M. Lamchen, *J. chem. Soc.* [London] **1967**, 1683.

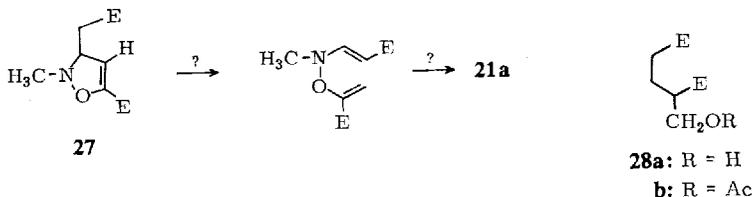
Nach dieser Absicherung der Nitron-Zwischenstufe wurde *N*-Methyl-hydroxylamin direkt mit einem Überschuß an Propiolester umgesetzt, wobei sich in hoher Ausbeute **19** bildete. Auch hier wird also nur eine Additionsmöglichkeit genutzt, die Struktur legen die Kernresonanzdaten nahe (s. Formel). Vor allem die tiefe Lage des Signals des olefinischen Protons bei τ 2.78 (1) ist aufschlußreich, die Zuordnung der Signale und der Kopplungen läßt sich durch Spinentkopplung sichern (s. exp. Teil).

Auch das Massenspektrum steht in bestem Einklang mit der Struktur **19**. Neben erwartungsgemäß kleinem Mol-Ion (215 ME) und einer *M*-1-Spitze erscheint als charakteristischer Basispeak die durch β -Spaltung ausgelöste Spitze bei 142 ME (**26**).

Die beiden weiteren großen Spitzen gehen aus diesem Ion durch Abspaltungen von Methanol (110 ME, $m^* = 85.2$) und anschließende Abspaltung von CO (82 ME, $m^* = 61.1$) hervor und sind durch die angegebenen metastabilen Ionen belegt.



Beim Erhitzen in Benzol wird **19** in nur *einen* Pyrrolidcarbonester umgewandelt, dem aufgrund der spektralen Daten die Struktur **21a** zukommen muß. Interessanterweise deutet das in CDCl_3 aufgenommene Kernresonanzspektrum dieser Verbindung zunächst auf **23**, denn neben einem OCH_3 -Signal bei τ 6.12 (6) wird auch nur ein Singulett für aromatische Protonen bei τ 2.50 (2) registriert. Daß diese Identität der Signale jedoch rein zufällig ist, lehrt einmal das in Deuteroaceton aufgenommene Spektrum, in dem zwei verschiedene Ester-Signale [τ 6.05 (3), 6.21 (3)], sowie auch 2 Signale für die aromatischen Protonen bei τ 2.45 (1) und bei 2.84 (1) sichtbar sind⁸⁾, zum andern das Kernresonanzspektrum des aus **21a** durch Alanat-Reduktion leicht zugänglichen Diols **21b**, das ebenfalls keine Identität der Signale zeigt (s. exp. Teil). Nachdem **19** nur *einen* Pyrrolester, und zwar **21a**, liefert, schien es notwendig, die Struktur von **19** durch Abbau zu beweisen, denn ein Schluß aus dem Reaktionsprodukt auf das Edukt ist jetzt nicht mehr erlaubt. So kann zwar **19** auf dem Aziridin-Weg **21a** liefern, diese Substanz könnte jedoch auch aus der isomeren Verbindung **27** auf dem Hetero-Cope-Weg gebildet werden.

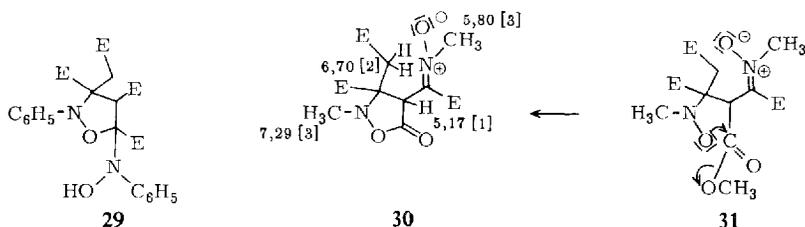


Eine klare Entscheidung zugunsten von **19** fällt durch die Raney-Nickel-Hydrierung, die in guter Ausbeute das Carbinol **28a** erzeugt, das als Acetat charakterisiert wurde. Das NMR-Spektrum dieser Verbindung (s. exp. Teil) ist nur mit der verzweigten Struktur des primären Acetats **28b** vereinbar. Aus **27** hätte ein sekundäres Carbinol hervorgehen müssen.

⁸⁾ T. Schaefer und W. G. Schneider, J. chem. Physics **32**, 1218, 1224 (1960). — Für den Hinweis auf diese Ausweichmöglichkeit danken wir Herrn Prof. Dr. H. Musso.

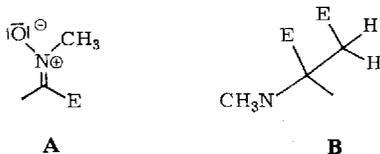
Damit ist aber klar, daß bei **2** und **19**, bedingt durch die Substituenten, die beiden Extremfälle vorliegen, wobei **2** nur den Hetero-Cope-Weg, **19** jedoch ausschließlich den Aziridin-Weg beschreitet. Der trisubstituierten Verbindung **12** dagegen stehen beide Möglichkeiten offen.

In Zusammenhang mit diesen Reaktionen der Nitron-Addukte sei noch auf eine Dimerisierungsreaktion des Nitrons **1a** hingewiesen. In unserer vorausgegangenen Publikation über Nitrone⁵⁾ war vermerkt worden, daß die *N*-Alkyl-nitrone dieses Typs sehr viel stabiler sind als das entsprechende *N*-Aryl-nitron **1b**, das bereits bei sehr tiefen Temperaturen zu **29** dimerisiert.



Nach sehr langem Stehenlassen im Eisschrank (etwa $\frac{1}{2}$ Jahr) hatte sich nun aus **1a** ein Dimerisierungsprodukt gebildet, das seine Entstehung offenbar demselben Primärschritt verdankt, und dem wir die Struktur **30** zuweisen.

Das Massenspektrum belegt den Verlust von Methanol, und eine IR-Bande bei 1790/cm deutet auf das *O*-acylierte Hydroxylaminderivat. Die Partialstruktur **A** geht aus der tiefen Lage des *N*-Methyl-NMR-Signals (s. Formel), der UV-Absorption und der Nitronbande im IR hervor (s. exp. Teil), die Partialstruktur **B** dagegen gibt sich durch das typische scharfe AB-Quartett der beiden Protonen neben einem substituierten Chiralitätszentrum zu erkennen.



Der Primärschritt dürfte wie bei der Bildung von **29** eine aldol-artige Kondensation zum Zwischenprodukt **31** sein. Während in der Arylreihe die Donator-Position offenbar nucleophil die Nitrongruppe attackiert, führt die höhere Stabilisierung dieser Gruppe in der Alkylreihe zu nucleophilem Angriff auf die Estercarbonylgruppe unter Ausbildung eines Lactons.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* sind wir für entscheidende finanzielle Hilfe sehr dankbar. Der *Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG*, Ludwigshafen, und den *Farbwerken Hoechst AG* gebührt Dank für Chemikalienspenden.

Beschreibung der Versuche

Die Kernresonanzspektren in Deuteriochloroform als Lösungsmittel wurden mit dem Varian H A 100 aufgenommen. Tetramethylsilan diente als innerer Standard; in Klammern sind die elektronisch integrierten Protonenzahlen angegeben. Die Massenspektren wurden mit dem MS 9 bei 200° und 70 eV, die IR-Spektren in Methanol mit dem Beckman IR 9 bzw. IR 4 und die UV-Spektren in Methanol mit dem Beckman DK 1 vermessen. Die Chromatographien wurden an Kieselgel der Korngrößen 0.3–0.5 mm durchgeführt, bei den dünn-schichtchromatographischen Analysen dienten Äther bzw. Äther/Petroläthergemische als Laufmittel, die Schmelzpunkte ermittelte man mit dem Leitz-Heiztischmikroskop, und die Destillationen wurden im Kugelrohr durchgeführt. Die angegebenen Siedepunkte sind Luftbadtemperaturen.

Thermische Umlagerung des 2-Methyl-3.4-bis-methoxycarbonyl-2.3-dihydro-isoxazol-essigsäure-(3)-methylesters (12): 2.0 g **12** wurden in 50 ccm Toluol 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man dampfte ein und trennte die drei entstandenen Produkte chromatographisch an Kieselgel.

Mit Äther/Petroläther (1 : 1) erhielt man 600 mg (32%) *1-Methyl-2.3.5-tris-methoxycarbonyl-pyrrol (17)*⁵⁾ und mit Äther/Petroläther (6 : 4) 120 mg (6.5%) *1-Methyl-2.3.4-tris-methoxycarbonyl-pyrrol (16)*⁵⁾.

Mit Äther/5% Methanol eluierte man 500 mg (25%) *5c-Hydroxy-1-methyl-2.3.4r-tris-methoxycarbonyl-4.5-dihydro-pyrrol (14a)* vom Schmp. 98°.

UV: λ_{\max} 297 m μ (ϵ 12 500).

IR (KBr): OH 3400, C=O 1760, 1740, C=C 1665/cm.

NMR (CD₃COCD₃): H_A τ 5.74 (1) d (J = 8.5 Hz), H_B 4.75 (1) dd (J = 8.5, J = 6.0), OH 5.60 (1) d (J = 6.0), CO₂CH₃ 6.07 (3) s, 6.19 (3) s, 6.33 (3) s, N-CH₃ 7.15 (3) s. — Nach Versetzen mit D₂O war das Signal bei τ 5.60 verschwunden; H_B τ 4.75 (1) d (J = 8.5 Hz).

C₁₁H₁₅NO₇ (273.2) Ber. C 48.35 H 5.50 N 5.12 Gef. C 48.14 H 5.59 N 5.16

Ließ man **14a** (50 mg) in 2 ccm gesättigter methanolischer *Salzsäure* über Nacht bei Raumtemp. stehen und dampfte anschließend ein, oder erhitze man **14a** (50 mg) 10 Stdn. in Toluol unter Rückfluß, so erhielt man in praktisch quantitativer Ausb. den *Pyrrroltricarbonsäure-ester 16*.

3-[N-Methyl-N-acetoxy-amino]-propionsäure-methylester (24): Zu 200 mg *N-Methyl-hydroxylamin* in 5 ccm absol. Methanol ließ man bei 0° im Laufe 1 Stde. eine Lösung von 320 mg *Propiolsäure-methylester* in 10 ccm absol. Methanol tropfen. Nach Eintragen von 200 mg *Natriumborhydrid* ließ man über Nacht im Kühlschrank stehen, säuerte dann mit verd. methanolischer *Salzsäure* an und engte i. Vak. ein. Den Rückstand nahm man in 20 ccm Methylchlorid auf, setzte eine Paste aus Kaliumcarbonat und Wasser zu und trennte die organische Phase ab. Nach Einengen i. Vak. wurden 5 ccm *Acetanhydrid* zugegeben und 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend dampfte man ein und destillierte i. Vak.; Sdp._{0.1} 70°, Ausb. 120 mg (16%).

IR (CCl₄): N-O-C=O 1770, C=O 1750/cm.

NMR (CCl₄): OCH₃ τ 6.35 (3) s, N-CH₃ 7.27 (3) s, COCH₃ 8.05 (3) s, -CH₂-N 6.90 (2) (J = 6.5 Hz), -CH₂-CO 7.53 (2) (J = 6.5).

C₇H₁₃NO₄ (175.0) Ber. C 48.04 H 7.49 N 8.00 Gef. C 48.19 H 7.69 N 8.33

5-Oxo-2-methyl-4-methoxycarbonyl-2.3.4.5-tetrahydro-isoxazol-essigsäure-(3)-methylester (25): Zu 200 mg *N-Methyl-hydroxylamin* in 5 ccm absol. Äther gab man bei 0° innerhalb 1 Stde. 320 mg *Propiolsäure-methylester* in 20 ccm absol. Äther. Parallel wurde 1 g *Natrium*

in 40 ccm absol. *Methanol* gelöst und danach das Lösungsmittel abgezogen. Zum Rückstand gab man 5.8 g *Malonsäure-dimethylester*. Von dem inzwischen entstandenen *Nitron 18* wurde der Äther vorsichtig i. Vak. abdestilliert und die Lösung des öligen Rückstands in 50 ccm absol. *Methanol* zum *Na-Salz* des Malonesters gegeben. Es wurde über Nacht gerührt, dann das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Eisessig neutralisiert. Das entstandene Produkt wurde mit Methylchlorid ausgeschüttelt, chromatographisch vom überschüssigen Malonester getrennt und an der Ölpumpe destilliert. Sdp._{0.3} 80°, Ausb. 320 mg (32%).

IR (CCl₄): C=O 1800, 1750/cm.

NMR (CCl₄): OCH₃ sowie H_A und H_B τ 6.21 (5) m, OCH₃ 6.37 (3) s, N-CH₃ 7.10 (3) s, -CH₂-CO 7.3 (2) d (*J* = 4.0 Hz).

C₉H₁₃NO₆ (231.2) Ber. C 46.79 H 5.67 N 6.06 Gef. C 46.79 H 5.55 N 5.92

2-Methyl-4-methoxycarbonyl-2.3-dihydro-isoxazol-essigsäure-(3)-methylester (19): Zu 200 mg *N-Methyl-hydroxylamin* in 5 ccm absol. Äther ließ man bei 0° 700 mg *Propiolsäure-methylester* in 15 ccm absol. Äther tropfen, rührte anschließend noch 2 Stdn. bei Raumtemp., verdampfte den Äther i. Vak. und destillierte den Rückstand an der Ölpumpe. Sdp._{0.3} 70°, Ausb. 800 mg (86%).

UV: λ_{max} 260 mμ (ε 7960).

IR (CCl₄): C=O 1750, 1725/cm.

NMR (CCl₄): H_A τ 2.78 (1) d (*J* = 0.75 Hz), H_B 5.70 (1) m, H_C und H_D 7.10–7.74 (2) m, OCH₃ 6.34 (3) s, 6.36 (3) s, NCH₃ 7.16 (3) s. — Spinentkopplung: Nach Einstrahlung bei τ 5.70 H_A τ 2.78 s, H_C und H_B AB-Quartett (*J* = 16.5 Hz).

MS: M⁺ 215 ME (<1%), 214 (<1%), 142 (100%), 110 (34%) (*m** 85.2), 82 (22%) (*m** 61.1).

C₉H₁₃NO₅ (215.2) Ber. C 50.27 H 6.09 N 6.52 Gef. C 49.87 H 5.98 N 6.53

1-Methyl-2.4-bis-methoxycarbonyl-pyrrol (21a): 500 mg **19** in 50 ccm absol. Benzol wurden 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Einengen fielen 400 mg (88%) Kristalle aus, Schmp. 101°.

UV: λ_{max} 262 mμ (ε 1223).

IR (CCl₄): C=O 1720, Pyrrol 1560/cm.

NMR (CD₃COCD₃): α-H τ 2.45 (1) d (*J* = 2 Hz), β-H 2.84 (1) d (*J* = 2), OCH₃ 6.05 (3) s, 6.21 (3) s, NCH₃ 6.27 (3) s; — in CDCl₃: α-H, β-H τ 2.50 (2) s; OCH₃, NCH₃ 6.12 (6) s, 5.96 (3) s.

C₉H₁₁NO₄ (197.2) Ber. C 54.87 H 5.63 N 7.11 Gef. C 54.83 H 5.69 N 7.27

1-Methyl-2.4-bis-hydroxymethyl-pyrrol (21b): 150 mg **21a** in 25 ccm absol. Tetrahydrofuran wurden mit 50 mg *Lithiumaluminiumhydrid* 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Zur Zersetzung des Alanats wurde eine steife Paste aus Kaliumcarbonat/Wasser hergestellt und in die Lösung eingetragen. Anschließend filtrierte man und zog die organische Phase i. Vak. ab. Das zurückbleibende *Diol* wurde aus Äther umkristallisiert. Ausb. 40 mg (37%), Schmp. 70°.

IR (CHCl₃): OH 3400/cm (breit).

NMR (CD₃SOCD₃): α-H τ 3.16 (1) d (*J* = 2 Hz), β-H 3.83 (1) d (*J* = 2), OH 4.89 (1) t (*J* = 5) und 5.50 (1) t (*J* = 5), N-CH₃ 6.16 (3) s, -CH₂- 5.31 (2) d (*J* = 5) und 5.45 (2) d (*J* = 5).

C₇H₁₁NO₂ (141.2) Ber. C 59.62 H 7.86 N 9.93 Gef. C 59.82 H 8.07 N 9.78

α-Acetoxymethyl-glutarsäure-dimethylester (**28b**): 500 mg **19** wurden in 50 ccm Äthanol mit 10 g wasserfreiem Raney-Nickel 10 Min. bei Normaldruck hydriert. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgezogen und der Rückstand mit Pyridin und Acetanhydrid über Nacht stehengelassen. Anschließend zog man Pyridin und Acetanhydrid i. Vak. ab, der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert und zuletzt an der Ölpumpe destilliert. Ausb. 200 mg (37%), Sdp._{0.4} 80°.

IR (CCl₄): C=O 1750/cm.

NMR (CCl₄): CH₂OAc τ 5.84 (2) d (*J* = 6.5 Hz), OCH₃ 6.33 (3) s, 6.38 (3) s, tert. H 7.32 (1) Quintett, CH₃CO 8.10 (3) s, -CH₂- 7.6-8.2 (4) m.

C₁₀H₁₆O₆ (232.2) Ber. C 51.54 H 6.81 Gef. C 51.77 H 6.95

Dimerisierung des Nitrons 1a: 1.0 g **1a** stand 6 Monate ohne Lösungsmittel im Eisschrank. Die ausgefallenen Kristalle wurden von der Ausgangsverbindung durch Umkristallisieren aus Äther getrennt. 100 mg (10.8%), Schmp. 164°.

UV: λ_{max} 278 mμ (ε 10175).

IR (KBr): C=O 1735, 1750, Nitron 1525/cm.

NMR (CDCl₃): =N[⊕]CH₃ τ 5.80 (3) s, OCH₃ 6.11 (3) s, 6.15 (3) s, 6.33 (3) s, N-CH₃ 7.29 (3) s, -CH₂- 6.70 (2) q (*J* = 18 Hz), tert. H 5.17 (1) s.

C₁₃H₁₈N₂O₉ (346.3) Ber. C 45.12 H 5.24 N 8.10

Gef. C 44.63 H 5.31 N 7.95 (Mol.-Gew. 346, massenspektroskopisch)

[211/70]