

Rolf Huisgen und Wilhelm Mack¹⁾

1.3-Dipolare Cycloadditionen, 66²⁾

1.3.4-Dioxazole aus Nitriloxiden und Carbonylverbindungen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität, D-8 München 2, Karlstraße 23

(Eingegangen am 10. April 1972)

Die langsame Freisetzung aromatischer Nitriloxide aus den Hydroximsäure-chloriden in Gegenwart von aktivierten Carbonylverbindungen fördert die zu 1.3.4-Dioxazolen führende Cycloaddition und drängt die Bildung von Diaryl-furoxanen zurück. Aktive Dipolarophile sind aromatische Aldehyde, Chloral und α -Dicarbonylverbindungen.

1.3-Dipolar Cycloadditions, 66²⁾

1.3.4-Dioxazoles from Nitrile Oxides and Carbonyl Compounds

The *in situ* preparation of aromatic nitrile oxides from hydroxamic acid chlorides and triethylamine in the presence of dipolarophiles favors the cycloaddition and suppresses the dimerization to furoxans. Carbonyl compounds of sufficient dipolarophilic activity are aromatic aldehydes, chloral, glyoxylic ester, α -diketones and α -ketoesters.

Im Anschluß an die erste Gewinnung des kristallinen Benzonitriloxids im Jahre 1907 verriet *Wieland*³⁾ eine gewisse Enttäuschung:

„Ich hatte erwartet, daß das stark ungesättigte System $\cdot\text{C}:\text{N}:\text{O}$ ähnlich den Acetylenen einer bunten Reihe von Additionsreaktionen zugänglich sein werde, daß namentlich basische Addenden mit Leichtigkeit sich zu Derivaten der Amidoxime, $-\text{C}(\text{NOH})\cdot\text{NH}\cdot\text{R}$, anlagern würden. Dies ist, bei gewöhnlicher Temperatur wenigstens, nicht der Fall.“

Dieses Beispiel bestätigt die Erfahrung, daß man, wenn nicht der Zufall hilfreich ist, im wesentlichen findet, was man sucht. Erst vier Jahrzehnte später, wurde die Fähigkeit der Nitriloxide zur Cycloaddition erkannt. *Quilico* und *Fusco*⁴⁾ gründeten 1936 eine fruchtbare Isoxazol-Synthese auf die Umsetzung des Benzhydroximsäure-chlorids mit den Natriumsalzen aktiver Methylenverbindungen; die Autoren vermuteten eine nucleophile Substitution des Chlors gegen das Carbanion als einleitenden Schritt. 1946 wiesen *Quilico* und *Speroni*⁵⁾ das Benzonitriloxid als Zwischenstufe nach. Damit entfiel die Beschränkung auf die Enolformen von β -Dicarbonyl- und verwandten Verbindungen. In zahlreichen Publikationen berichteten *Quilico* und seine Schule⁶⁾ über die Anlagerung der Nitriloxide an CC-Doppel- und -Dreifachbindungen.

1) Versuche *W. Mack*, Univ. München 1959/60.

2) 65. Mitteil.: *R. Huisgen, R. Sustmann und K. Bunge*, Chem. Ber. 105, 1324 (1972).

3) *H. Wieland*, Ber. dtsh. chem. Ges. 40, 1667 (1907).

4) *A. Quilico* und *R. Fusco*, Rend. Ist. lombardo Sci. Lettere 69, 439 (1936); Gazz. chim. ital. 67, 589 (1937).

5) *A. Quilico* und *G. Speroni*, Gazz. chim. ital. 76, 148 (1946).

6) Übersicht: *A. Quilico*, Isoxazoles and Related Compounds, in The Chemistry of Heterocyclic Compounds (Herausgeber *A. Weissberger*), Bd. XVII, S. 1, Interscience Publ., New York 1962.

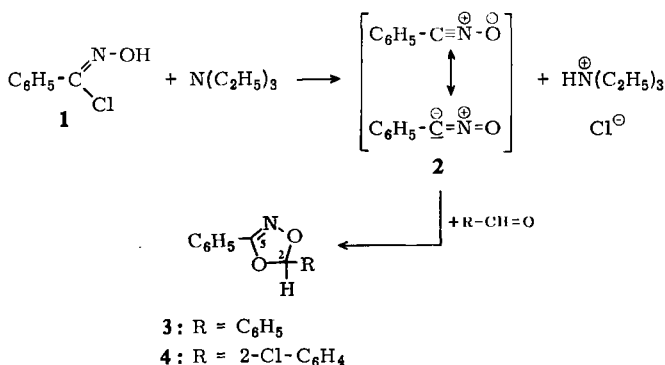
Im Jahre 1960 wurden diese Additionen der Nitriloxide mechanistisch als 1.3-Dipolare Cycloadditionen erkannt⁷⁾; die Nitril-ylide und Nitril-imine als neue 1.3-Dipole vervollständigten die Klasse der Nitrilium-betaine. Die Nitriloxide zeigen ein weites Spektrum von Cycloadditionen⁸⁾; auch Heteromehrfachbindungen sind als Dipolarophile geeignet. Die Fähigkeit der Carbonylgruppe, Nitriloxide aufzunehmen, wurde 1960 kurz erwähnt⁷⁾ und war Gegenstand einer Vorveröffentlichung⁹⁾.

A. Benzonitriloxid und Aldehyde

Das aus Benzhydroximsäure-chlorid (1) mit Alkali bereitete Benzonitriloxid (2) dimerisiert leicht zum Diphenylfuroxan. Diese Dimerisation konkurriert mit der Cycloaddition, wenn man das aus 1 mit wäßrigem Natriumhydroxid freigesetzte Nitriloxid z. B. in Äther aufnimmt und mit dem Dipolarophil umsetzt⁵⁾. Je geringer die dipolarophile Aktivität des Mehrfachbindungssystems ist, umso stärker kommt die störende Dimerisation zum Zug.

Wir erhielten bessere Ausbeuten an Cycloaddukten, als wir Triäthylamin langsam in die Lösung des Hydroximsäure-chlorids in Äther oder einem anderen inerten Solvens in Gegenwart überschüssigen Dipolarophils einrührten. Diese *in situ*-Arbeitsweise mit geringer Stationärkonzentration am Nitriloxid begünstigt die 1.3-Dipolare Cycloaddition gegenüber der Furoxan-Bildung und erweitert den Anwendungsbereich erheblich. Diese Methode ist für den präparativen Maßstab wegen ihrer Bequemlichkeit stets dem Arbeiten mit dem freien Nitriloxid vorzuziehen; über die Eintropfgeschwindigkeit des Triäthylamins kontrolliert man die Reaktionszeit und damit auch die Ableitung der Reaktionswärme.

Die Carbonylgruppe ist als Dipolarophil der olefinischen Doppelbindung unterlegen. Benzaldehyd nimmt Benzonitriloxid 180mal langsamer auf als Styrol¹⁰⁾. Benzaldehyd reagierte mit 2 bei der *in situ*-Arbeitsweise bei Raumtemperatur unter Bildung von 55% 2.5-Diphenyl-1.3.4-dioxazol (3). 2-Chlor-benzaldehyd lieferte entsprechend 83% des ebenfalls kristallinen 4.



⁷⁾ R. Huisgen, Theoretische Chemie und Organische Synthese, Festschrift zur Zehnjahresfeier des Fonds der Chemischen Industrie, S. 73, Düsseldorf 1960.

⁸⁾ Eine ausgezeichnete Übersicht bietet die jüngst erschienene Monographie: C. Grundmann und P. Grünanger, The Nitrile Oxides, Springer-Verlag, Berlin 1971.

⁹⁾ R. Huisgen und W. Mack, Tetrahedron Letters [London] 1961, 583.

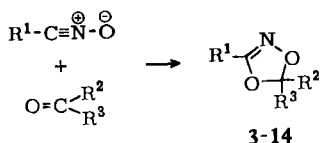
¹⁰⁾ K. Bast, M. Christl, R. Huisgen und W. Mack, Manuskript in Vorbereitung.

Die IR-Absorption bei 1630 bzw. 1638/cm verrät die CN-Doppelbindung des cyclischen Imidsäureesters. Die Isolierung von 94% Benzaldehyd- und 100% 2-Chlorbenzaldehyd-[2.4-dinitro-phenylhydrazon] bei der sauren Spaltung von **3** bzw. **4** mit dem Aldehydreagens befindet sich im Einklang mit der Acetalgruppe im 1.3.4-Dioxazol-System. In der Mutterlauge der sauren Spaltung wurde die Benzhydroxamsäure über die violette Eisenchlorid-Reaktion nachgewiesen. Die Richtung der Cycloaddition folgt somit dem „Prinzip des maximalen Gewinns an σ -Bindungsenergie“⁽¹¹⁾.

Als einziger Vertreter dieses Heterocyclus fand sich das 2.2.5-Triphenyl-1.3.4-dioxazol beschrieben; *Exner*¹²⁾ gewann es aus Benzophenon-diäthylacetal und Benzhydroxamsäurehydrochlorid bei 100°. 1.3.4-Dioxazolone-(2) wurden aus Hydroxamsäuren und Phosgen erhalten¹³⁾.

Furfurol und Pyridin-carbaldehyd-(2) bieten weitere Beispiele aromatischer Aldehyde, die Benzonitroxid aufnehmen (Tab.). Einfache aliphatische Aldehyde sind zu reaktionsträge. Es bedarf elektronenanziehender Substituenten wie im Chloral oder Glyoxylsäure-äthylester, um eine Dioxazol-Bildung zu ermöglichen. Der Empfindlichkeit dieser Aldehyde trugen wir mit abgeänderten Arbeitsweisen Rechnung. Der ätherischen Lösung des Glyoxylsäureesters in Äther ließ man aus zwei Tropftrichtern Lösungen von **1** und Triäthylamin zufließen. Für die Reaktion mit Chloral setzte man

Tabelle. 1.3.4-Dioxazole aus Nitriloxiden und Carbonylverbindungen. Methoden: A. Langsame Freisetzung des Nitriloxids aus Hydroximsäure-chlorid mit Triäthylamin in Gegenwart des Dipolarophils; B. Langsame Zugabe des Hydroximsäure-chlorids zur äther. Lösung von Dipolarophil und Triäthylamin; C. Zusatz von **1** und Triäthylamin aus zwei Tropftrichtern; D. Hydroximsäure-chlorid + 1 Äquiv. Triäthylamin bei -20° in Äther, dann Zugabe der Carbonylverbindung



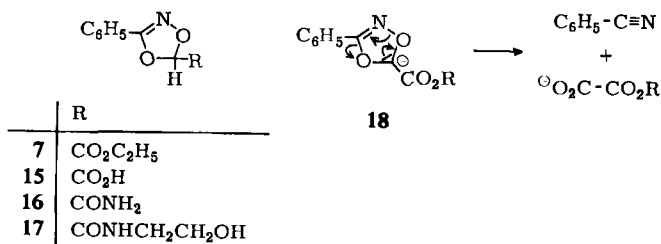
Nitriloxid R ¹	R ²	R ² -CO-R ³ R ³	Metho- de	1.3.4-Dioxazol % Ausb.	Formel
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	A	55	3
C ₆ H ₅	2-Cl-C ₆ H ₄	H	A	83	4
C ₆ H ₅	2-Furyl	H	A	41	5
C ₆ H ₅	2-Pyridyl	H	B	76	6
C ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	H	C	67	7
C ₆ H ₅	CCl ₃	H	D	44	8
C ₆ H ₅	CH ₃ -CO	CH ₃	D	65	9
C ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	CH ₃	D	91	10
C ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	A	75	11
4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃ -CO	CH ₃	D	81	12
4-Cl-C ₆ H ₄	CO ₂ C ₂ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	A	58	13
4-NO ₂ -C ₆ H ₄	CO ₂ C ₂ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	A	71	14

11) *R. Huisgen*, *Angew. Chem.* **75**, 742, und zwar 751 (1963); *Angew. Chem. internat. Edit.* **2**, 633, 642 (1963).

12) *O. Exner*, *Collect. czechoslov. chem. Commun.* **21**, 1500 (1956).

13) *G. Beck*, *Chem. Ber.* **84**, 688 (1951).

zunächst aus **1** und einem Äquivalent Triäthylamin in Äther bei -20° das Nitriloxid **2** frei und gab dann die Carbonylverbindung zu. Die in der Tabelle angegebenen Ausbeuten sind sicher nicht optimal, da mehrere Versuche nur einmal ausgeführt wurden.

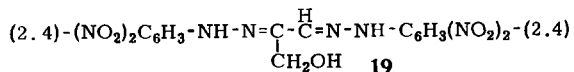


Das Glyoxylsäureester-Addukt **7** ließ sich zwar mit wäßrigem Alkali in die Carbonsäure **15** überführen, zeigte aber bei der Äquivalenttitration einen zu hohen Alkaliverbrauch. Daß eine Ringöffnung des Carbanions **18** zugrunde liegt, ergab sich bei der Behandlung von **7** mit Kalium-tert.-butylat in tert.-Butylalkohol. Benzonnitril und (nach Hydrolyse) Oxalsäure waren die Produkte. Die Reaktionen von **7** mit Ammoniak oder Äthanolamin gaben **16** bzw. **17**, waren also nicht mit Spaltung verbunden.

B. α -Dicarbonylverbindungen

Mit gewöhnlichen aromatischen oder aliphatischen Ketonen wurden keine Benzonnitriloxid-Addukte erhalten. Glatt setzten sich dagegen Diacetyl, Brenztraubensäure-äthylester und Mesoxalsäure-diäthylester mit aromatischen Nitriloxiden um (Tab.).

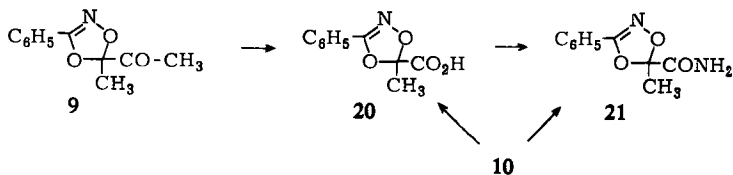
Während sich die Diacetyl-Addukte **9** und **12** mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in äthanolischer Schwefelsäure spalten ließen, erwiesen sich die 1,3,4-Dioxazol-2-carbonester **7**, **10**, **11**, **13**, **14** als stabil gegen dieses Reagens. Die energetische Benachteiligung des aus der sauren Spaltung der cyclischen Acetale hervorgehenden Carboxoniumions durch die benachbarte Estergruppe dürfte dafür verantwortlich sein. Erst nach Reduktion des Mesoxalester-Addukts **11** mit Lithiumaluminiumhydrid ließ sich mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin das Glycerosazon **19** fassen. Die energische Behandlung von **11** mit Lithiumaluminiumhydrid war von Hydrogenolyse des Ringes begleitet, als deren Resultat 58% Benzylamin auftraten.



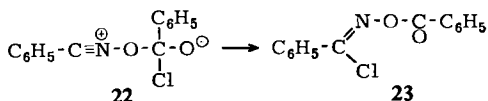
Die Oxydation des Diacetyl-Addukts **9** mit Hypobromit zur Carbonsäure **20** erhellte die strukturelle Beziehung zum Brenztraubensäureester-Addukt **10**. Aus **20** und **10** erhielt man das gleiche Carbonamid **21**. Im Gegensatz zur oben beschriebenen alkalischen Ringöffnung von **7** erleidet der Dioxazol-Ring von **10** und **11** — hier fehlt das 2-H, das die Carbanion-Bildung ermöglicht — keine Spaltung mit Alkali; **10** gab mit heißer Kalilauge lediglich die Carbonsäure **20**, die als Amid **21** identifiziert wurde.

Der Anwendungsbreite der Nitriloxid-Additionen an Carbonylverbindungen sind ähnliche Grenzen gesetzt wie derjenigen der Cycloadditionen des Diphenylnitrilimins. Auch das letztere trat mit aromatischen Aldehyden und α -Dicarbonylverbindungen zusammen¹⁴⁾. Auch gegenüber Diphenylnitrilimin ist Benzaldehyd weniger reaktiv

als Styrol, und zwar um den Faktor 31¹⁵⁾. Erst gegenüber dem Nitril-ylid-System kehren sich die Dipolarophilen-Aktivitäten um. Aus der Konkurrenz mit einer begleitenden Umlagerung schließt man, daß Benzonitril-[4-nitro-benzylid] mit Benzaldehyd¹⁶⁾ rascher zusammentritt als mit Styrol²⁾.



Im Anschluß an unsere Kurzmittteilung⁹⁾ wurden weitere Beispiele beschrieben. *o*-Benzoquinon¹⁷⁾, Phenanthren- und Chrysenchinon¹⁸⁾ lagern als α -Diketone ebenfalls aromatische Nitriloxide an. Eine wertvolle Ergänzung bietet die BF_3 -Katalyse der Benzonitriloxid-Addition: *Morrocchi, Ricca* und *Velo*¹⁹⁾ überführten so Acetaldehyd, Aceton, Acetophenon und Cyclohexanon zu 40%, 49%, 15% bzw. 50% in 1.3.4-Dioxazole. Wir sehen keine Notwendigkeit, für die Cycloaddition an das BF_3 -Addukt der Carbonylverbindung einen Zweistufen-Prozeß verantwortlich zu machen¹⁹⁾. Schon die oben beschriebenen Reaktionen zeigen, daß die dipolarophile Aktivität der Carbonylgruppe steigt, wenn man ihr durch Substitution Elektronen entzieht. Ähnlichen Verhältnissen begegnet man bei der AlCl_3 - oder BF_3 -Katalyse der *Diels-Alder*-Reaktion²⁰⁾.



Möglicherweise wird das Zweistufenschema erst bei der Reaktion des Benzonitriloxids mit Benzoylchlorid erreicht, bei der wir 64% *O*-Benzoyl-benzhydroximsäurechlorid (**23**) erhielten. Diese schon früher kursorisch beschriebene²¹⁾ Reaktion könnte über die Zwischenstufe **22** ablaufen.

Eine weitere Variante, wengleich in der Anwendung beschränkt, bietet die von *Sasaki* und *Yoshioka*²²⁾ beschriebene thermische Umsetzung des 4-Nitro-benzhydroximsäurechlorids mit 4-Nitro-benzaldehyd oder 5-Nitro-furfurol in siedendem Toluol. Das Gleichgewicht von Hydroximsäure-chlorid mit Nitriloxid + HCl ²³⁾ ermöglicht auch hier das Arbeiten mit geringer Stationärkonzentration des Nitriloxids.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* sagen wir Dank für Sachbeihilfen. Die Mikroanalysen wurden von Herrn *H. Schulz* ausgeführt.

¹⁴⁾ *R. Huisgen, R. Grashey, M. Seidel, H. Knupfer* und *R. Schmidt*, Liebigs Ann. Chem. **658**, 169 (1962).

¹⁵⁾ *A. Eckell, R. Huisgen, R. Sustmann, G. Wallbillich, D. Grashey* und *E. Spindler*, Chem. Ber. **100**, 2192 (1967).

¹⁶⁾ *K. Bunge, R. Huisgen, R. Raab* und *H. Stangl*, Chem. Ber. **105**, 1279 (1972).

¹⁷⁾ *S. Morrocchi, A. Ricca, A. Selva* und *A. Zanzarotti*, Gazz. chim. ital. **99**, 565 (1969).

¹⁸⁾ *W. I. Awad, S. M. A. R. Omran* und *M. Sobhy*, J. org. Chemistry **31**, 331 (1966); *W. I. Awad* und *M. Sobhy*, Canad. J. Chem. **47**, 1473 (1969).

¹⁹⁾ *S. Morrocchi, A. Ricca* und *L. Velo*, Tetrahedron Letters [London] **1967**, 331.

²⁰⁾ *P. Yates* und *P. Eaton*, J. Amer. chem. Soc. **82**, 4436 (1960); *J. Sauer* und *J. Kredel*, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 731.

²¹⁾ *H. Wieland* und *Z. Kitasato*, Ber. dtsch. chem. Ges. **62**, 1250 (1929).

²²⁾ *T. Sasaki* und *T. Yoshioka*, Bull. chem. Soc. Japan **41**, 2206 (1967).

²³⁾ Nachweis mit spektroskop. Methoden: *J. Armand*, Bull. Soc. chim. France **1966**, 882; *J. Armand, P. Souchay* und *F. Valentini*, ebenda **1968**, 4585.

Beschreibung der Versuche

2.5-Diphenyl-1.3.4-dioxazol (3): Der unter Stickstoff gerührten Lösung von 5.0 g (32 mMol) *Benzhydroximsäure-chlorid* (1)²⁴ in 40 g frisch destilliertem *Benzaldehyd* tropfte man in 90 Min. bei Raumtemp. 5.0 ccm (36 mMol) *Triäthylamin* in 40 ccm absol. Äther zu. Man schüttelte mit Wasser aus, trocknete über Natriumsulfat und entfernte Äther und überschüss. Benzaldehyd unter 10 Torr. Das bei 124°(Bad)/0.001 Torr destillierte Produkt (4.0 g, 55%) erstarrte kristallin und schmolz nach zweimaligem Umlösen aus Methanol bei 40–42°. Aus dem Destillationsrückstand wurde wenig *Diphenylfuroxan* isoliert, Schmp. 114–116° (Mischprobe).

IR (KBr): C=N 1630, C—O 1094, 1075. Eine mittelstarke Absorption bei 844 weisen wir der N—O-Valenzschwingung zu; in diesem Bereich liegen auch diejenigen der Alkyl-nitrite und -nitrate. Aromat. CH-Wagging (immer fallender Intensität) 769, 685, 696, 761/cm.

UV (Äthanol): λ_{\max} 267 nm (log ϵ 3.96), λ_{\min} 239 (3.64).

C₁₄H₁₁NO₂ (225.2) Ber. C 74.65 H 4.92 N 6.22 Gef. C 74.50 H 4.87 N 6.65

Saure Hydrolyse von 3: 118 mg (0.52 mMol) **3** in 3 ccm Äthanol wurden mit 300 mg (1.5 mMol) *2.4-Dinitro-phenylhydrazin* in 3 ccm Äthanol, 0.5 ccm Wasser und 0.5 ccm konz. Schwefelsäure versetzt. Bei gelindem Erwärmen setzte die Abscheidung des *Benzaldehyd-[2.4-dinitro-phenylhydrazon]* ein; nach Absaugen, Waschen mit Äthanol und Trocknen 141 mg (94%) mit Schmp. 235–238°, ohne Depression mit authent. Präparat (Schmp. 238–239°). Im Filtrat der Hydrazon-Fällung ließ sich die *Benzhydroxamsäure* mit der violetten Eisenchlorid-Reaktion nachweisen.

5-Phenyl-2-[2-chlor-phenyl]-1.3.4-dioxazol (4): Der gerührten Lösung von 5.0 g (32 mMol) **1** und 20 ccm *2-Chlor-benzaldehyd* in 70 ccm absol. Äther tropfte man bei 20° 5.0 ccm (36 mMol) *Triäthylamin* in 20 ccm Äther in 30 Min. zu. Die Aufarbeitung durch Destillation bei 145 bis 150°(Bad)/0.01 Torr brachte 7.0 g (83%); aus Äthanol farblose Kristalle mit Schmp. 61°.

IR (KBr): C=N 1638; Aromatenbanden 1605, 1582, 1504; C—O 1097, 1076; N—O 856, C₆H₅- und C₆H₄-Wagging 695, 758, 775/cm.

C₁₄H₁₀ClNO₂ (259.7) Ber. C 64.75 H 3.88 N 5.39 Gef. C 64.49 H 4.34 N 5.40

Hydrolyse von 4: Aus 275 mg **4** erhielt man wie oben 331 mg (100%) *2-Chlor-benzaldehyd-[2.4-dinitro-phenylhydrazon]*, Schmp. 210–212° (Lit.²⁵): 209°). Im Filtrat intensive Violettfärbung mit FeCl₃.

5-Phenyl-2-[furyl-(2)]-1.3.4-dioxazol (5): Der Lösung von 2.50 g (16 mMol) **1** und 10.0 ccm frisch destilliertem *Furfur* in 20 ccm absol. Äther rührte man bei 20° in 60 Min. 2.5 ccm (18 mMol) *Triäthylamin* in 20 ccm Äther zu. Die übliche Aufarbeitung mit zweimaliger Destillation bei 138–140°/0.001 Torr ergab 1.41 g (41%) mit Schmp. 52–55°; aus Methanol farblose, bei 63–65° schmelzende Blättchen.

IR (KBr): C=N 1632; starke Banden bei 1363, 1272, 1159, 1090, 932, 758, 686/cm.

C₁₂H₉NO₃ (215.2) Ber. C 66.97 H 4.22 N 6.51 Gef. C 67.43 H 4.80 N 6.95

Bei der wie oben durchgeführten sauren Hydrolyse von 195 mg **5** gelangte man zu 235 mg (94%) *Furfur-[2.4-dinitro-phenylhydrazon]*, Schmp. 200°.

5-Phenyl-2-[pyridyl-(2)]-1.3.4-dioxazol (6): In die gelbe Lösung von 10.0 g (93 mMol) *Pyridin-carbaldehyd-(2)* und 4.5 ccm (32 mMol) *Triäthylamin* in 30 ccm Äther tropfte man

²⁴ A. Werner und H. Buss, Ber. dtsh. chem. Ges. 27, 2193 (1894).

²⁵ Tables for Identification of Organic Compounds, Chem. Rubber Publish. Comp., Ohio (USA).

in 30 Min. bei 20° 5.0 g (32 mMol) **1** in 30 ccm Äther. Bei 147–150°/0.005 Torr gingen 5.5 g (76%) öliges **6** über. Nach Wiederholung der Destillation wurde analysiert.

IR (Film): C=N 1647, C₆H₅- und C₅H₄N-Schwingungen 1590, 1575; C—O 1085, 1099, 1073; N—O 847, C₆H₅- und C₅H₄N-Wagging 687, 767/cm.

C₁₃H₁₀N₂O₂ (226.2) Ber. C 69.01 H 4.46 N 12.38 Gef. C 69.40 H 4.75 N 12.55

6-Pikrat, aus Äthanol zu 81%, Zers.-P. 143–145°.

C₁₃H₁₁N₂O₂]C₆H₂N₃O₇ (455.3) Ber. C 50.12 H 2.88 N 15.38 Gef. C 50.11 H 3.05 N 15.24

5-Phenyl-1.3.4-dioxazol-carbonsäure-(2)-äthylester (7): 5.0 g (32 mMol) **1** und 4.60 ccm (33 mMol) *Triäthylamin*, in je 15 ccm Äther gelöst, ließ man aus 2 Tropftrichtern gleichzeitig in die gerührte Lösung von 8.0 g (79 mMol) *Glyoxylsäure-äthylester*²⁶⁾ in 30 ccm Äther in 30 Min. einfließen. Nach Durchschütteln mit Wasser arbeitete man destillativ auf. Bei 170°/10 Torr gingen 4.75 g (67%) Öl über, das nach erneuter Destillation analysiert wurde. Keine Spaltung mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin.

IR (Film): C=O 1750, C=N 1628, C—O 1095, N—O 850, C₆H₅-Wagging 689, 768/cm.

UV (Cyclohexan): λ_{max} 267 nm (log ε 3.65), Schulter bei 240 (3.86).

C₁₁H₁₁NO₄ (221.2) Ber. C 59.72 H 5.01 N 6.33 Gef. C 60.11 H 5.41 N 6.50

5-Phenyl-1.3.4-dioxazol-carbonsäure-(2)-amid (16): Beim Schütteln von **7** mit konz. wäbr. *Ammoniak* entstand in wenigen Min. ein farbloser, kristalliner Niederschlag. Aus Äthanol Schmp. 157°.

IR (KBr): NH 3330, C=O 1680/cm.

C₉H₆N₂O₃ (192.2) Ber. N 14.58 Gef. N 14.57

N-[β-Hydroxy-äthyl]-carbonamid 17: Aus **7** und *Äthanolamin* unter Selbsterwärmung. Nach Eingießen in Wasser löste man den Niederschlag aus Äthanol zu farblosen, bei 126° schmelzenden Kristallen um.

IR (KBr): NH 3280, C=O 1660/cm.

C₁₁H₁₂N₂O₄ (236.2) Ber. N 11.86 Gef. N 11.88

5-Phenyl-1.3.4-dioxazol-carbonsäure-(2) (15): Der *Äthylester 7* wurde durch 2n *KOH* rasch verseift. Unmittelbar nach Erzielen klarer Lösung wurde angesäuert und mit Äther ausgezogen. Daraus isolierte man die Carbonsäure, die nach Umlösen aus Benzol bei 136–138° schmolz. Daß keine Ringöffnung stattgefunden hatte, ergab sich aus der Umsetzung mit Diazomethan und anschließend mit *Ammoniak* zum *Amid 16*, Schmp. 152–154° (Mischprobe).

IR (KBr): OH breit 2500–2850, C=O 1740, C=N 1612, N—O 861, C—O 1092, 1215/cm.

Alkalische Ringöffnung von 7: Der Lösung von 0.40 g (10 mg-Atom) *Kalium* in 10 g absol. tert.-Butylalkohol setzte man 2.0 g (9.0 mMol) **7** zu und erhitzte in 5 Stdn. auf 100°. Das zusammen mit dem tert.-Butylalkohol unter 13 Torr abdestillierte *Benzonitril* analysierte man IR-spektroskopisch anhand der Bande bei 2230/cm. Der Vergleich mit künstlichen Mischungen ergab 5.5 mMol (61%) *Benzonitril*. Der Destillationsrückstand wurde mit wäbr. Natronlauge aufgeköcht und mit Essigsäure abgestumpft; die als Ca-Salz gefällte *Oxalsäure* reduzierte schwefelsaure Permanganat-Lösung.

2-Trichlormethyl-5-phenyl-1.3.4-dioxazol (8): Die auf –20° gekühlte und gerührte Lösung von 20.0 g (128 mMol) **1** in 200 ccm absol. Äther versetzte man mit 16.8 ccm (120 mMol) *Triäthylamin*. Unbeschadet des *Triäthylammoniumchlorid*-Niederschlags gab man 80 ccm

²⁶⁾ *W. Traube*, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 4942 (1907).

vorgekühltes *Chloral* zu, rührte 15 Min. bei -20° und ließ langsam auf Raumtemp. kommen. Von Triäthylammoniumchlorid und etwas polymerem *Chloral* wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen. Bei $112^\circ/0.002$ Torr destillierten 13.9 g (44%) **8** über, das aus Methanol kristallisierte. In mehreren Fraktionen isolierte man 13.3 g (42%), Schmp. $43-44^\circ$.

IR (KBr): C=N 1635, C—O 1122, C—Cl 812, N—O 853, C_6H_5 -Wagging 770, 686/cm.

UV (Äthanol): λ_{\max} 258 nm (log ϵ 4.00), λ_{\min} 232 (3.68).

$C_9H_6Cl_3NO_2$ (226.2) Ber. C 40.65 H 2.27 Cl 39.96 N 5.26

Gef. C 40.47 H 2.10 Cl 39.27 N 5.12

2-Methyl-5-phenyl-2-acetyl-1.3.4-dioxazol (9): Aus 2.50 g (16 mMol) **1** in 25 ccm Äther und 15 mMol Triäthylamin bereite man wie oben bei -20° eine Lösung von **2**, die man mit 10 g *Diäcetyl* versetzte und unter Rühren langsam auf 20° aufwärmte. Nach Aufnehmen des Triäthylammoniumchlorids in Wasser befreite man von Solvens und überschüss. Dipolarophil. Aus dem 100° -Bad/0.001 Torr gingen 2.0 g (65%) farbloses Öl über.

IR (Film): C=O 1735, C=N 1628, C—O 1118, C_6H_5 -Wagging 690, 770/cm.

UV (Cyclohexan): λ_{\max} 268 nm (log ϵ 3.89), 216 (4.07), λ_{\min} 240 (3.43).

$C_{11}H_{11}NO_3$ (205.2) Ber. C 64.38 H 5.40 Gef. C 64.06 H 5.47

Saure Spaltung von 9: Wie für **3** beschrieben, setzte man 220 mg (1.07 mMol) **9** mit 2.0 mMol *2.4-Dinitro-phenylhydrazin* um und erhielt quantitativ das *Diäcetyl-bis-[2.4-dinitro-phenylhydrazon]*, Zers.-P. 328° , ohne Depression mit authent. Präparat. Im Filtrat wurde mit $FeCl_3$ die Benzhydroxamsäure nachgewiesen.

2-Methyl-5-phenyl-1.3.4-dioxazol-carbonsäure-(2)-äthylester (10): Aus 4.50 g (29 mMol) **1** und 3.80 ccm (27 mMol) Triäthylamin in 40 ccm Äther bereite man wie oben bei -20° eine **2**-Lösung. Nach Zusatz von 18.0 g (112 mMol) *Brenztraubensäure-äthylester* in 20 ccm Äther rührte man 5 Min. bei -15° und ließ auf Raumtemp. kommen. Die übliche Aufarbeitung erbrachte durch Destillation bei $103^\circ/0.001$ Torr 5.80 g (91%) farbloses Öl. Keine Spaltung mit *2.4-Dinitro-phenylhydrazin*.

IR (Film): C=O 1753, C=N 1626, C—O 1144, 1072; N—O 851, C_6H_5 -Wagging 689, 768/cm.

UV (Cyclohexan): λ_{\max} 267 nm (log ϵ 3.88), 214 (4.07), λ_{\min} 236 (3.61).

$C_{12}H_{13}NO_4$ (235.2) Ber. C 61.27 H 5.57 N 5.96 Gef. C 61.17 H 5.63 N 6.14

2-Methyl-5-phenyl-1.3.4-dioxazol-carbonsäure-(2)-amid (21)

a) Aus dem Äthylester **10** mit konz. *Ammoniak* in einigen Std.; farblose Kristalle mit Schmp. 110° .

b) Der Ester **10** wurde mit heißer *2n KOH* hydrolysiert; die Carbonsäure **20** nahm man nach Ansäuern mit *2n H₂SO₄* in Äther auf, veresterte mit *Diazomethan* und überführte den Methylester mit konz. *Ammoniak* in das Amid **21** (Mischprobe, IR-Vergleich). Dieser Cyclus zeigt, daß bei der alkalischen Hydrolyse der Dioxazol-Ring intakt bleibt. Auch die Äquivalenttitration bezeugte dies: 0.78 mMol **10** kochte man mit 0.1 *n* methanol. KOH und titrierte mit 0.1 *n* HCl zurück; Verbrauch 7.58 ccm 0.1 *n* KOH.

c) 2.0 g (9.7 mMol) *Diäcetyl-Addukt 9* in 6 ccm Dioxan trug man portionsweise in eiskalte *Hypobromit*-Lösung (aus 5 g Kaliumhydroxid in 25 ccm Wasser mit 2.0 ccm Brom) ein. Nach 20 Min. Rühren versetzte man mit Natriumhydrogensulfit-Lösung, säuerte dann an und zog mit Äther aus. Aus der äther. Phase schüttelte man die Säure **20** in Natriumcarbonat-Lösung ein und arbeitete erneut mit *2n H₂SO₄*/Äther auf. In der äther. Lösung veresterte man **20** mit *Diazomethan* und gelangte nach Hochvak.-Destillation zu 1.0 g Methylester, der mit konz. *Ammoniak* das bei 110° schmelzende Amid **21** ergab; Misch-Schmp., IR.

5-Phenyl-1.3.4-dioxazol-dicarbonssäure-(2.2)-diäthylester (11): 11 g *Mesoxalsäure-diäthylester* und 2.50 g **1** löste man in 15 ccm warmem Benzol und ließ 3.0 ccm *Triäthylamin* in 5 ccm Benzol langsam einfließen. Die übliche Aufarbeitung mit Destillation bei 155°(Bad)/0.001 Torr gab 3.50 g (75%) Öl.

IR (Film): C=O 1762, C=N 1630, C—O 1117, 1058; N—O 856, C₆H₅-Wagging 690, 768/cm.

UV (Äthanol): λ_{max} 260 nm (log ε 3.86).

C₁₄H₁₅NO₆ (293.3) Ber. C 57.33 H 5.16 N 4.78 Gef. C 57.91 H 5.14 N 4.54

5-Phenyl-1.3.4-dioxazol-dicarbonssäure-(2.2)-diamid: Aus **11** mit konz. wäbr. *Ammoniak* zu 56%. Farblose Kristalle, Zers.-P. 214°.

IR (KBr): NH 3330, 3160; C=O 1690/cm.

C₁₀H₉N₃O₄ (235.2) Ber. N 17.87 Gef. N 17.44

Reduktion von 11 mit LiAlH₄

a) Nach mehrstdg. Rückflußkochen von 10.0 mMol **11** mit 22 mMol *LiAlH₄* in Äther zersetzte man den Überschuß des Hydrids durch tropfenweisen Zusatz von 40proz. Kalilauge. Aus der äther. Phase destillierte man 58% *Benzylamin*, als *N*-Benzoylderivat mit Schmp. und Misch-Schmp. 104–105° identifiziert.

b) Der äther. Lösung von 10 mMol **11** tropfte man 10 mMol *LiAlH₄* in Äther bei 0° zu. Nach Hydrolyse mit wäbr. Salzsäure ließ sich in der wäbr. Phase *Dihydroxyacetone* durch Fällung mit *2.4-Dinitro-phenylhydrazin* als *Osazon 19* nachweisen; aus Pyridin/Eisessig/Wasser rote Kristalle mit Zers.-P. 280° (Lit.²⁷⁾: 278°).

2-Methyl-5-[4-chlor-phenyl]-2-acetyl-1.3.4-dioxazol (12): 60 g *4-Chlor-benzaldoxim* wurden in Äther bei –20° mit 70 g *Nitrosylchlorid* nach der Methode von *Rheinboldt*²⁸ nahezu quantitativ in *4-Chlor-benzhydroximsäure-chlorid*, Schmp. 85.5–87° (Benzol/Petroläther 1 : 1), übergeführt. Aus 5.00 g (26.4 mMol) davon und 3.7 ccm (26.5 mMol) *Triäthylamin* in 70 ccm Äther bereitete man bei –20° eine Lösung des *4-Chlor-benzonitriloxids*, fügte 15 ccm *Di-acetyl* hinzu und bewahrte 1 Stde. bei Raumtemp. auf. Nach Waschen mit Wasser und Abziehen des Äthers und des Dipolarophil-Überschusses ging bei 104°(Bad)/0.01 Torr **12** als Öl über; nach erneuter Destillation erhielt man 5.1 g (81%), Schmp. 40–42° (Petroläther).

IR (KBr): C=O 1739, C=N 1637; C—O 1068, 1094, 1195; C—Cl 714, N—O 863, C₆H₄-Wagging 856/cm.

C₁₁H₁₀ClNO₃ (239.7) Ber. C 55.12 H 4.21 N 5.84 Gef. C 55.29 H 4.11 N 5.82

Saure Spaltung von 12: Aus 97.3 mg **12** erhielt man bei der für **9** beschriebenen Behandlung 174 mg (97%) *Di-acetyl-bis-[2.4-dinitrophenylhydrazon]*.

5-[4-Chlor-phenyl]-1.3.4-dioxazol-dicarbonssäure-(2.2)-diäthylester (13): Der Lösung von 5.00 g (26.4 mMol) *4-Chlor-benzhydroximsäure-chlorid* und 15 ccm (98 mMol) *Mesoxalsäure-diäthylester* in 50 ccm Äther tropfte man in 1 Stde. 5.0 ccm (36 mMol) *Triäthylamin* in 20 ccm Äther zu. Bei 120–135°/0.001 Torr destillierten 5.0 g (58%) mit Schmp. 30–40°; aus Methanol 3.3 g farblose, bei 46–47° schmelzende Kristalle.

IR (KBr): C=O 1760, C=N 1637, Aromatenbanden 1500, 1605; C—O 1135, 1056; C₆H₄-Wagging 844, 855; C—Cl 717/cm.

C₁₄H₁₄ClNO₆ (327.7) Ber. C 51.32 H 4.31 N 4.27 Gef. C 50.80 H 4.15 N 3.86

²⁷ H. Reich und B. K. Samuels, J. org. Chemistry **21**, 68 (1956).

²⁸ H. Rheinboldt, Liebigs Ann. Chem. **451**, 161 (1927).

5-[4-Nitro-phenyl]-1.3.4-dioxazol-dicarbonensäure-(2.2)-diäthylester (**14**): Der gerührten Lösung von 5.00 g (24.9 mMol) 4-Nitro-benzhydroximsäure-chlorid²⁸) und 4.50 g (25.8 mMol) Mesoxalsäure-diäthylester in 50 ccm Äther ließ man in 30 Min. 3.9 ccm (28 mMol) Triäthylamin in 20 ccm Äther zufließen. Nach Lösen des Triäthylammoniumchlorids in Wasser saugte man vom abgeschiedenen **14** ab und gewann eine weitere Fraktion beim Abdampfen des Äthers. Umkristallisieren aus Äthanol erbrachte 6.0 g (71 %) blaßgelbes Addukt mit Schmp. 78–80°.

IR (KBr): C=O 1737, C=N 1625, NO₂ 1342, 1523; C–O 1052, 1098, 1133; N–O 857, C₆H₄-Wagging 844/cm.

C₁₄H₁₄N₂O₈ (338.3) Ber. N 8.28 Gef. N 8.26

Benzonitriloxid und Benzoylchlorid: Der aus 2.50 g (16 mMol) **1** und 2.10 ccm (15 mMol) Triäthylamin in 40 ccm Äther bei –20° dargestellten Lösung von **2** setzte man 10 ccm Benzoylchlorid zu. Nach 30 Min. bei Raumtemp. saugte man das Triäthylammoniumchlorid ab und entfernte Äther und Benzoylchlorid i. Vak. Der kristallin erstarrende Rückstand gab nach 2maligem Umkristallisieren aus Cyclohexan 2.50 g (64 %) O-Benzoyl-benzhydroximsäurechlorid (**23**) mit Schmp. 107° (Lit.²¹); 109°).

IR (KBr): C=O 1770, C–O 1240, C₆H₅-Wagging 695, 740/cm.

C₁₄H₁₀ClNO₂ (259.7) Ber. Cl 13.65 Gef. Cl 13.53

[126/72]