Cycloadditionen, XIX [1]

Umsetzungen von Butadiynyl- und Hexatriynyl-amin-Derivaten mit Nitriloxiden

Cycloadditions, XIX [1]

Reactions of Butadiynyl- and Hexatriynyl-amine Derivatives with Nitrile Oxides

Gerhard Himbert*, Dieter Faul und Michael Barz

Fachbereich Chemie der Universität Kaiserslautern, Postfach 3049, D-6750 Kaiserslautern

Z. Naturforsch. **46b**, 955–968 (1991); eingegangen am 15. November 1990

Butadiynyl-, Hexatriynyl-amines, Isoxazoles, Cycloaddition, 1,3-Addition, Cyclization

Butadiyn- und hexatriynamines **1a–g**, bearing silyl-, trichlorvinyl- and amino groups, resp. in the ω -position of their acetylenic system add nitrile oxides **3** at their first C/C-triple bond to give the 5-aminoisoxazoles **4**, whereas the analogous oligoynamines **1i–l**, bearing a hydrogen in the ω -position, add the nitrile oxides **3** at their terminal C/C-triple bond to give the (5-isoxazolyl)ethynyl- or -1,3-butadiynyl-amines **7**. The latter ones react with a second molecule of nitrile oxide **3** to give the bis(isoxazoles) **8**. In two cases, keton oximes **6e,j** are formed as the products of a 1,3-addition.

Inamine reagieren sehr bereitwillig mit Nitriloxiden unter Bildung von 5-Aminoisoxazolen [2]. Wir interessierten uns nun dafür, ob auch die Diin- und Triinamine **1** – also Inamine mit konjugierten Dreifachbindungssystemen – die analoge Reaktivität gegenüber den Nitriloxiden **3** zeigen und ob Mehrfach- (1:*n*) bzw. gezielte Monoumsetzungen (1:1) möglich sind.

Ergebnisse und Diskussion

Die dabei eingesetzten Organonitriloxide **3a–e** werden durch Dehydrohalogenierung mittels Triethylamin aus den Hydroximsäurechloriden **2** in Lösung in Gegenwart der Oligoinamin-Derivate **1a–m** erzeugt, also *in situ* mit diesen umgesetzt. Nur das Mesitylcarbonitriloxid **3f** wird in Substanz eingesetzt [3].

A) Einsatz ω -substituierter (Oligoin)amine

Die eingesetzten Butadiin- und Hexatriinamine **1a–g**, die in ω -Position der konjugierten C/C-Dreifachbindungen Silyl-, Trichlorvinyl- oder eine zweite Aminogruppe tragen, reagieren bereitwillig mit den verschiedenen substituierten Arylnitriloxiden **3a–c** und **f** und mit dem exemplarisch eingesetzten Alkylnitriloxid **3d** ($R^4 = \text{'Bu}$).

Man erhält bei diesen Umsetzungen in mittlerer, manchmal auch in schlechter Ausbeute (1:1)-Addukte, denen wir die Strukturen **4a–m** zuordnen. Daß es sich um Produkte der 1,3-dipolaren Cycloaddition handelt, läßt sich in Analogie zu vielen bekannten Umsetzungen [4] von Nitriloxiden mit Acetylenen, auch mit Diacetylenen, und aus den IR-spektroskopischen Daten [5] schließen (s. Tab. I): So tritt meistens um $\bar{\nu} \approx 1590 \text{ cm}^{-1}$ eine breite, intensive, oft verästelte Absorption auf, die einer Scherendeformationsschwingung in Amino-substituierten Isoxazolen zugeordnet wird [5].

Neben dieser IR-spektroskopischen Aussage lassen sich vor allem aus den ^1H -NMR-Daten Rückschlüsse über die Positions- und über die Regiochemie dieser 1,3-dipolaren Cycloaddition und damit über die Strukturen der Addukte **4a–m** ziehen: Daß im Falle der Butadiin- und Hexatriinmono-amine **1a, c–e** die erste, d. h. die die Aminogruppe tragende, C/C-Dreifachbindung reagiert, und daß im Fall der Butadiin- und Hexatriindi-amine **1b** bzw. **1f** und **g** nur eine der Aminogruppen tragenden C/C-Dreifachbindung reagiert, und zwar bei unterschiedlichen Aminogruppen, die mit der basischeren und nukleophileren Aminogruppe, läßt sich aus der Tieffeldlage der Signale der Amin- α -alkylprotonen ableiten (s. Tab. I).

In den Spektren von **4a, b, j–l** erscheinen z. B. ein 3H-Singulett (**4a**) bei $\delta = 3,61$ bzw. singulettähnliche 4H-Signale (**4b, j–l**) bei $\delta = 3,80$; die analogen Protonengruppen der startenden Inamin-Derivate **1** verursachen dagegen Signale bei

* Sonderdruckanforderungen an Hochschuldozent Dr. G. Himbert.

Schema 1.

$\delta = 3,29$ (**1a**) [6] bzw. bei $\delta = 3,13$ (**1b**) [7] und $3,15$ (**1f**) [8]. In den Morpholino-Derivaten **4c–i** werden die N-CH₂-Protonen so weit tieffeldverschoben, daß sie mit den OCH₂-Protonen bei $\delta = 3,80$ ein 8H-Quasisingulett bilden, während in den Inamin-Derivaten **1c–e** [9, 10] die Signale beider Protonengruppen um $\Delta\delta = 0,5$ getrennt sind. Diese Tieffeldverschiebung der α -Alkylprotonen der 5-ständigen Aminogruppe läßt sich sehr plausibel durch den Anisotropieeffekt der in 4-Position gebundenen Acetyleneinheit erklären. Die Signale der analogen N-Me-Protonen der „freien“ Inamingruppierungen (s. Daten von **4b, j–l** in Tab. I) erscheinen im „normalen Inaminbereich“ [$\delta = 3,25–3,34$ (3 H-s)]. So lassen sich im Fall von **4m** die beiden unterschiedlich gebundenen Morpholinogruppen erkennen.

Die so bei den Oligoaminen **1** gefundene Positionsspezifität läßt sich auch theoretisch durch einen Vergleich der Größe der Orbitalkoeffizienten belegen. In dem für die Cycloaddition wichtigen HOMO des Oligoamins besitzen die Koeffizienten der ersten C/C-Dreifachbindungen die größeren Werte [11, 12], so daß bei Fehlen anderer z. B. sterischer Effekte die Reaktion wegen der größeren Wechselwirkungsenergie hier erfolgen sollte.

Auch die Regiochemie dieser HOMO (Oligoamine)/LUMO(1,2-Dipol)-kontrollierten Cycloaddition ist durch die unterschiedliche Größe der Koeffizienten vorgegeben [11, 12]; sie wird auch durch die ¹H-NMR-Daten der Addukte **4** (s. Tab. I) – hier vor allem durch die Unabhängigkeit der Signallagen der Aminprotonen von den Nitriloxidresten R⁴ – bestätigt. So ist z. B. die chemische Verschiebung der Morpholinoprotonen in der *tert*-Butyl-Verbindung **4i** fast identisch mit dem der anderen 3-Aryl-isoxazole **4c–h**.

Die Umsetzungen der Hexatriinylendiamine **1f** und **g** mit den Nitriloxiden **3a, b** und **f** sind unter analogen Bedingungen auch im stöchiometrischen Verhältnis von 1:2 durchgeführt worden, um Bis-Addukte darzustellen. In allen Fällen konnten wir jedoch nur die vorstehend beschriebenen (1:1)-Addukte **4j–m** isolieren. Wir führen dieses Nichtgelingen dieser zweifachen Addukte auf eine massive sterische Hinderung zurück, da gemäß der durch die zweite Aminogruppe implizierten Additionsrichtung die Aminreste und die Nitriloxidreste R⁴ atropisomer-artig angeordnet sein sollten. Um diese sterische Hinderung auf elektronischem Wege zu überspielen, synthetisierten wir Bis-piperidino-hexatriin (**1h**) und setzten dieses mit der doppelt-

Tab. I. Spektroskopische Daten der dargestellten 4-Alkynyl-5-amino-isoxazole **4a–m**.

4	IR (KBr) C≡C	(C=X)-Gebiet	¹ H-NMR (CDCl ₃ ; δ-Werte) 5-N-Alkyl ^a	andere Absorptionen	Aryl-H
a	2148 s	1600 s 1583 s 1570 s	3,61 (s, 3 H, NMe)	–	6,7–7,6 (m, 23 H) 7,9–8,1 (m, 2 H)
b	2216 m	1590 vs, br	1,68 („s“, 6 H) 3,79 („s“, 4 H) Piperidin-H	3,30 (s, 3 H, NMe)	6,7–7,6 (m, 8 H) 7,9–8,2 (m, 2 H)
c	2195 s	1600 vs 1560 s 1515 m	3,82 („s“, 8 H)	2,20 (s, 6 H, <i>o</i> -Me) 2,30 (s, 3 H, <i>p</i> -Me)	6,90 (s, 2 H)
d	2190 m 2150 Sh 2100 w 2070 w	1590 vs, br verästelt 1525 vs (NO ₂)	3,80 („s“, 8 H)	0,82 (s, 3 H, SiMe)	7,3–7,8 (m, 10 H) 8,10, 8,35 (AA'BB', 4 H)
e	2190 s 2095 w	1605 Sh 1585 s 1570 s 1525 m	3,79 („s“, 8 H) ^b	3,83 (s, 3 H, OMe) ^b 0,74 (s, 3 H, SiMe)	6,8–7,9 (m, 14 H)
f	2180 s 2090 w	1600 vs, br verästelt 1520 m	3,78 („s“, 8 H)	0,78 (s, 3 H, SiMe) 2,20 (s, 6 H, <i>o</i> -Me) 2,27 (s, 3 H, <i>p</i> -Me)	6,90 (s, 2 H) 7,3–7,7 (m, 10 H)
g	2190 s 2100 w	1590 vs, br verästelt 1525 vs (NO ₂) 1500 Sh	3,80 („s“, 8 H)	0,20 (s, 9 H, SiMe ₃)	8,06, 8,31 (AA'BB', 4 H)
h	2190 m 2095 w	1600 Sh 1590 vs, br 1575 s 1524 m 1504 m	3,77 („s“, 8 H) ^b	3,84 (s, 3 H, OMe) ^b 0,20 (s, 9 H, SiMe ₃)	6,94, 7,84 (AA'BB', 4 H)
i	2188 m 2100 w	1588 vs, br 1515 m	3,73 (mc, 8 H)	0,18 (s, 9 H, SiMe ₃) 1,33 (s, 9 H, <i>t</i> Bu)	–
j	2200 s 2145 s	1595 Sh 1583 s 1570 s 1515 m 1492 s	1,70 („s“, 6 H) 3,80 („s“, 4 H)	3,33 (s, 3 H, NMe)	6,8–7,6 (m, 8 H) 7,9–8,1 (m, 2 H)
k	2200 s 2140 s	1593 Sh 1580 vs, br 1520 s 1490 s	1,73 („s“, 6 H) 3,80 („s“, 4 H)	3,34 (s, 3 H, NMe)	6,8–7,4 (m, 5 H) 8,15, 8,30 (AA'BB', 4 H)
l	2210 s 2140 s	1590 vs, br 1522 m	1,70 („s“, 6 H) 3,80 („s“, 4 H)	3,25 (s, 3 H, NMe) 2,25 (s, 6 H, <i>o</i> -Me) 2,30 (s, 3 H, <i>p</i> -Me)	6,8–7,4 (m, 7 H)
m	2210 s 2145 s	1610 Sh 1590 vs, br 1520 m	3,81 („s“, 8 H)	3,67 (mc, 4 H, OCH ₃) 3,10 (mc, 4 H, NCH ₃) 2,23 (s, 6 H, <i>o</i> -Me) 2,33 (s, 2 H, <i>p</i> -Me)	6,90 (s, 2 H)

^a „s“ bedeutet Quasisingulett; ^b Überlagerung von Signalen.

equimolaren Menge 4-Nitrobenzonitriloxid **3b** um. **1h** mit seinen beiden hochaktivierten endständigen C/C-Dreifachbindungen addiert tatsächlich zwei Moleküle des 1,3-Dipols **3b** und liefert das Bis(4-isoxazolyl)acetylen **5**.

Schema 2.

Bei dieser hochsymmetrischen Verbindung ist die C/C-Dreifachbindung naturgemäß IR-inaktiv; auch die Zahl der ^{13}C -Signale spiegelt die Symmetrie wider: Von den 11 Signalen sind besonders die beiden Singulets bei $\delta = 75,61$ und $84,73$ charakteristisch. Wir ordnen sie den beiden Isoxazol-C4-

Atomen und den beiden Acetylen-C-Atomen zu. Die sonstigen spektroskopischen Daten entsprechen den Charakteristika, die wir (vorstehend) 5-Amino-4-ethinyl-isoxazolen zugeordnet haben: IR (KBr): $\bar{\nu} = 1590$ vs, br, verästelt und ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 3,72$ (Quasisingulett für die NCH_2 -Protonen).

B) Einsatz ω -unsubstituierter (Oligoin)amine

a) (1:1)-Addukte

Setzt man unter den üblichen Bedingungen (s. Darstellung von **4**) die in ω -Position H-tragenden Butadiinamine **1i** und **j** und Hextriinamine **1k** und **l** mit der equimolaren Menge der Nitriloxide **3** um, so erhält man in oft guten Ausbeuten auch (1:1)-Addukte. Bei diesen Umsetzungen entstehen auch Isoxazole; die Nitriloxide reagieren jedoch nicht mit der die Aminogruppe tragenden C/C-Dreifachbindung, sondern mit der terminalen, H-tragenden C/C-Dreifachbindung, und es werden die Isoxazole **7a–p** gebildet, die in 5-Position (Aminoethinyl)- bzw. (Aminobutadiinyl)-Reste tragen.

Schema 3 A.

1 + 3 → 7(6)		<i>n</i>	R^1	R^2	R^4
i	a	a	1	Me	Ph
j	a	b	1	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$	Ph
j	b	c	1	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$	$\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-(4)$
j	c	d	1	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$	$\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3-(4)$
j	d	e(e)	1	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$	<i>t</i> Bu
k	a	f	2	Me	Ph
k	f	g	2	Me	Ph
k	b	h	2	Me	Ph
k	c	i	2	Me	Ph
k	d	j(j)	2	Me	Ph
l	a	k	2	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$	Ph
l	f	l	2	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$	Mesityl
l	b	m	2	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$	$\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-(4)$
l	c	n	2	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$	$\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3-(4)$
l	d	o	2	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$	<i>t</i> Bu
l	e	p	2	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$	COOEt

Schema 3 B.

1 + 3		→ 7		+3 → 8		n	R ⁴	R ⁵
j	a	[b]	+3a	a	1	Ph	Ph	
j	b	[c]	+3b	b	1	C ₆ H ₄ NO ₂ -(4)	C ₆ H ₄ NO ₂ -(4)	
j	c	[d]	+3c	c	1	C ₆ H ₄ OCH ₃ -(4)	C ₆ H ₄ OCH ₃ -(4)	
j	f	[-]	+3f	d	1	Mesityl	Mesityl	
j	a	b	+3c	e	1	Ph	C ₆ H ₄ OCH ₃ -(4)	
j	b	c	+3c	f	1	C ₆ H ₄ NO ₂ -(4)	C ₆ H ₄ OCH ₃ -(4)	
j	c	d	+3a	g	1	C ₆ H ₄ OCH ₃ -(4)	Ph	
j	c	d	+3b	h	1	C ₆ H ₄ OCH ₃ -(4)	C ₆ H ₄ NO ₂ -(4)	
l	a	[k]	+3a	i	2	Ph	Ph	
l	c	[n]	+3c	j	2	C ₆ H ₄ OCH ₃ -(4)	C ₆ H ₄ OCH ₃ -(4)	
l	a	k	+3b	k	2	Ph	C ₆ H ₄ NO ₂ -(4)	

Die Struktur der (1:1)-Addukte **7** ist aus analytischer und vor allem aus spektroskopischer Sicht abgesichert: So findet man in den IR-Spektren sehr intensive Absorptionen im C/C-Dreifachbindungs-Bereich – sie stellt hier jeweils die intensivste Bande im Spektrum dar – und in den 1H -NMR-Spektren jeweils ein 1H -Singulett im Bereich $\delta = 6,05\text{--}6,78$, das wir dem 4-ständigen Isoxazolwasserstoff, dem ehemaligen Acetylenproton, zuordnen (s. Tab. II).

Die NMR-Signale der Amin-Alkyl-Protonen erscheinen in dem für Inamine üblichen Bereich ($\delta = 3,20\text{--}3,42$; NCH_2 bzw. NCH_3) und die Morpholinprotonen zeigen die für NCH_2 - und OCH_2 -Protonen unterschiedlichen δ -Werte (s. Tab. II).

In den exemplarisch aufgenommenen ^{13}C -NMR-Spektren von **7a** und **j** (s. Experimenteller Teil) ist neben den beiden Singulett im Tieffeldbereich ($\delta = 153\text{--}173$; C-3 und C-5) ein Dublett bei $\delta = 103,24$ bzw. $106,80$ mit einer Kopplungskonstanten $J \approx 182$ Hz (C-4) vor allem das Auftreten von zwei bzw. vier Singulett im für Acetylen-Kohlenstoffatome typischen Hochfeldbereich charakteristisch ($\delta = 55\text{--}99$).

Der Mechanismus der zur Bildung von **7** führenden Reaktion könnte eine einstufige 1,3-dipolare Cycloaddition sein; **7** könnte aber auch in einer zweistufigen Reaktionsfolge über das 1,3-Additionsprodukt, über das Ketonoxim **6** gebildet werden. Letzteres ist zumindest möglich, da im Fall der Umsetzung mit Pivalonitriloxid ein Ketonoxim einmal sogar das Hauptprodukt darstellt (**6e**), in einem anderen Fall unter besonderen Reaktionsbedingungen (kürzere Zeit, kein Überschuß an Triethylamin) ein Ketonoxid in geringer

Ausbeute zugänglich wird (**6j**) (s. Experimenteller Teil).

Zudem, wie sich 1H -NMR- und IR-spektroskopisch gut demonstrieren läßt, wandelt sich **6e** bei Raumtemperatur in $CDCl_3$ -Lösung innerhalb 10 Tagen quantitativ in das Isoxazol **7e** um. Diese Cyclisierung läßt sich durch Zusatz von Pyridin oder Triethylamin beträchtlich beschleunigen (**6e** $\rightarrow$ **7e**; **6j** $\rightarrow$ **7j**; 2h).

Die Struktur von **6e** und **j** ist durch elementaranalytische Daten, durch Nachweis der OH-Gruppierung im IR- und im 1H -NMR-Spektrum (s. Experimenteller Teil) und experimentell anhand der Umwandlung in die Isoxazole **7e** bzw. **7j** gesichert.

Es wurden bezüglich des Reaktionsweges hier keine gesonderten Untersuchungen angestellt, da dieses Phänomen bei Nitriloxid-Reaktionen mit anderen 1-Alkinen bekannt ist und weitgehend untersucht worden ist [4]. Man nimmt an, daß die Addition mit der Cycloaddition in Konkurrenz steht [13], daß aber das Isoxazol *hauptsächlich* durch 1,3-dipolare Cycloaddition gebildet wird, da die Cyclisierung Oxim-Isoxazol relativ langsam verläuft [14]. Daß trotz kleinerer Orbitalkoeffizienten die Cycloaddition an der endständigen und nicht an der die Aminogruppe tragenden C/C-Dreifachbindung erfolgt, sollte durch die geringere sterische Anforderung verursacht werden.

b) (1:2)-Addukte

Die vorstehend beschriebenen Isoxazolyl-inamine bzw. -butadiinamine **7a–p** sollten in der Lage sein, ein zweites Mol Nitriloxid zu addieren [15], da die „inaminische“ C/C-Dreifachbindung noch intakt ist und die sterische Belastung hier bei der

Tab. II. Spektroskopische Daten der dargestellten 5-(Aminoalkinyl)isoxazole **7a–p**.

7	IR (KBr) C≡C	(C=X)-Gebiet	4-H	N-Alkyl	Aryl-H/andere Signale
a	2228 vs	1596 s 1578 m	6,58 (s)	3,42 (s, 3 H, NMe)	6,9–7,6 (m, 9 H) 7,7–8,0 (m, 1 H)
b	2212 vs	1590 m 1572 m 1550 br, Sh	6,41 (s)	3,20 (mc, 4 H, NCH ₃) 3,73 (mc, 4 H, OCH ₃)	7,2–7,6 (m, 3 H) 7,6–7,9 (m, 2 H)
c	2219 vs	1600 w 1590 m 1515 vs	6,47 (s)	3,31 (mc, 4 H, NCH ₃) 3,77 (mc, 4 H, OCH ₃)	7,94, 8,31 (AA'BB', 4 H)
d	2222 vs	1632 m 1608 s 1594 s 1570 m 1526 s	6,42	3,25 (mc, 4 H, NCH ₃) 3,78 (mc, 4 H, OCH ₃)	6,97, 7,73 (AA'BB', 4 H) 3,85 (s, 3 H, OMe)
e	2230 Sh 2215 vs	1593 s	6,05 (s)	3,22 (mc, 4 H, NCH ₃) 3,76 (mc, 4 H, OCH ₃)	1,29 (s, 9 H, <i>t</i> Bu)
f	2220 } 2208 } 2162 m	1590 s 1573 s 1510 w 1495 s	6,67 (s)	3,33 (s, 3 H, NMe)	6,9–7,6 (m, 8 H) 7,7–7,9 (m, 2 H)
g	2205 vs 2160 m	1606 Sh 1595 m 1585 m 1572 s 1492 s	6,40 (s)	3,39 (s, 3 H, NMe)	7,0–7,5 (m, 5 H) 6,97 (s, 2 H) 2,15 (s, 6 H, <i>o</i> -Me) 2,36 (s, 3 H, <i>p</i> -Me)
h	2215 vs	1583 s, br 1516 s 1495 m	6,78 (s)	3,39 (s, 3 H, NMe)	6,9–7,5 (m, 5 H) 7,97, 8,35 (AA'BB', 4 H)
i	2220 vs 2164 w	1610 m 1592 s 1582 m 1572 m 1530 m 1496 m	6,68 (s)	3,37 (s, 3 H, NMe)	6,9–7,5 (m, 5 H) 6,98, 7,75 (AA'BB', 4 H) 3,84 (s, 3 H, OMe)
j	2215 vs 2160 m	1598 s 1585 Sh 1580 vs 1495 s	6,32 (s)	3,34 (s, 3 H, NMe)	6,9–7,5 (m, 5 H) 1,35 (s, 9 H, <i>t</i> Bu)
k	2198 vs 2160 Sh	1587 s 1570 s	6,67 (s)	3,22 (mc, 4 H, NCH ₃) 3,74 (mc, 4 H, OCH ₃)	7,3–7,5 (m, 3 H) 7,7–7,9 (m, 2 H)
l	2200 vs 2170 Sh	1610 w 1582 s	6,34 (s)	3,25 (mc, 4 H, NCH ₃) 3,78 (mc, 4 H, OCH ₃)	6,97 (s, 2 H) 2,12 (s, 6 H, <i>o</i> -Me) 2,32 (s, 3 H, <i>p</i> -Me)
m	2200 vs br	1600 m 1580 s 1507 vs	6,70 (s)	3,24 (mc, 4 H, NCH ₃) 3,75 (mc, 4 H, OCH ₃)	7,95, 8,32 (AA'BB', 4 H)
n	2200 vs 2155 s, Sh	1609 s 1582 m 1570 s 1525 s	6,60 (s)	3,20 (mc, 4 H, NCH ₃) 3,73 (mc, 4 H, OCH ₃)	6,93, 7,70 (AA'BB', 4 H) 3,85 (s, 3 H, OMe)
o	2200 vs 2160 Sh	1583 s	6,31 (s)	3,24 (mc, 4 H, NCH ₃) 3,75 (mc, 4 H, OCH ₃)	1,33 (s, 9 H, <i>t</i> Bu)
p	2200 vs	1740 s 1730 s 1580 s	6,73 (s)	3,24 (mc, 4 H, NCH ₃) 3,74 (mc, 4 H, OCH ₃)	1,40 (t, 3 H, CH ₂ CH ₃) 4,43 (q, 2 H, CH ₂ CH ₃)

Zweitreaktion nicht so groß sein sollte wie bei den Diaminen (s. Diskussion der Bildung von **5**).

Umsetzungen der Inamin-Derivate **1i–l** mit Nitriloxiden im Verhältnis (1:2) führt nur im Fall der Morpholin-Derivate **1j** und **l** zu Bis(isoxazolen) **8**. Die N-Methylanilino-Gruppierung bei **1i** und **1k** bzw. in den (1:1)-Addukten **7a** und **7f–j** scheint die benachbarte C/C-Dreifachbindung nicht mehr genügend aktivieren zu können, um bei der vorgegebenen Additionsrichtung und unter den von uns gewählten Reaktionsbedingungen ein zweites Molekül Nitriloxid zu addieren.

Bei der angegebenen Reaktionsweise – Umsetzung von **1** und **3** im Verhältnis 1:2 – erhält man naturgemäß die Bis-oxazole **8a–d** und **i,j**, deren

Substituenten in der 3-Position beider Isoxazol-Teile jeweils identisch sind ($R^4 = R^5$); s. Schema 2.

Da man die (1:1)-Addukte **7** jedoch isolieren kann (s. vorstehend), lassen sich diese auch mit einem verschiedenen, zweiten Nitriloxid **3** ($R^5 \neq R^4$) zu **8** umsetzen. Diese (1:2)-Addukte **8e–h** und **k** tragen dann unterschiedliche Reste in den 3-Positionen ihrer Isoxazol-Einheiten. Die beiden verschiedenen Nitriloxide lassen sich auch in umgekehrter Folge mit den Inamin-Derivaten (s. z. B. **1j**) umsetzen, so daß isomere Bis-oxazole **8** (**e** und **g**, bzw. **f** und **h**) mit vertauschten Isoxazolresten R^4 und R^5 entstehen.

Die spektroskopischen Daten der (1:2)-Addukte sind in Harmonie mit der angegebenen Bis(oxa-

Tab. III. Spektroskopische Daten der Bis(isoxazole) **8a–k**.

8	IR (KBr) C=X-Gebiet (C≡C)		¹ H-NMR (CDCl ₃ ; δ-Werte) NR ¹ R ² -Alkyl	4-H	
a	1631 s	1586 s 1574 s	3,44 (mc, 4H, NCH ₂) 3,79 (mc, 4H, OCH ₂)	6,34 (s)	7,3–7,5 (m, 8H) 7,7–7,8 (m, 2H)
b	1629 s	1598 Sh 1577 s 1515 vs	3,48 (mc, 4H, NCH ₂) 3,82 (mc, 4H, OCH ₂)	6,43 (s)	7,62, 7,95, 8,25, 8,33 (2 AA'BB', je 2H)
c	1631 s 1608 s	1585 s 1568 s 1522 s	3,39 (mc, 4H, NCH ₂) 3,76 (mc, 4H, OCH ₂)	6,25 (s)	6,82, 6,90, 7,34, 7,66 (2 AA'BB', je 2H) 3,77, 3,82 (2s, je 3H, OMe)
d	1625 vs 1608 Sh	1555 s	3,65 (mc, 4H, NCH ₂) 3,90 (mc, 4H, OCH ₂)	5,23 (s)	6,84 (s, 4H, Mesityl-H) 1,94, 2,07, 2,27 (3s, je 6H, <i>o</i> - u. <i>p</i> -Me)
e	1632 s 1605 m	1585 s 1568 s	3,45 (mc, 4H, NCH ₂) 3,78 (mc, 4H, OCH ₂)	6,35 (s)	6,86 (AA'-Teil, 2H) 7,3–7,6 (m, 5H, Aryl-H) 7,7–7,9 (m, 2H) 3,78 (s, 3H, OMe)
f	1627 s 1619 Sh	1592 Sh 1581 s	3,48 (mc, 4H, NCH ₂) 3,81 (mc, 4H, OCH ₂)	6,41 (s)	7,98, 8,31 (AA'BB', je 2H) 6,84, 7,39 (AA'BB', je 2H) 3,78 (s, 3H, OMe)
g	1627 s 1608 s	1588 s 1570 s 1522 m	3,45 (mc, 4H, NCH ₂) 3,78 (mc, 4H, OCH ₂)	6,23 (s)	6,92, 7,66 (AA'BB', je 2H) 7,40 (mc, 5H) 3,83 (s, 3H, OMe)
h	1629 s	1588 vs, br 1520 s	3,47 (mc, 4H, NCH ₂) 3,80 (mc, 4H, OCH ₂)	6,33 (s)	6,95, 7,68, 7,64, 8,22 (2 AA'BB', je 2H) 3,85 (s, 3H, OMe)
i	1635 m 1605 s (2200 s)	1585 s 1570 vs	3,84 („s“, 8H, NCH ₂) OCH ₂	6,63 (s)	7,4–8,0 (m, 10H)
j	1610 s (2200 s)	1580 s 1565 vs 1525 s	3,84 („s“, 8H, NCH ₂) OCH ₂	6,60 (s)	6,97, 7,03, 7,76, 7,94 (2 AA'BB', je 2H) 3,80 (s, 6H, 2OMe)
k	1615 s 1600 m (2210 s) (2170 Sh)	1585 s 1565 vs 1555 s 1522 vs	3,87 („s“, 8H, NCH ₂) OCH ₂	6,68 (s)	7,4–8,4 (m, 9H)

zol)-Struktur **8** (s. Tab. III): So ist z. B. die Existenz des primär gebildeten (4H-Isoxazol)-Teils leicht am 1H-Singulett im ¹H-NMR-Spektrum bei $\delta = 6,25\text{--}6,68$ (Ausnahme: das Dimesitylderivat **8d**: $\delta = 5,23$) zu verifizieren. Die Protonensignale des Morpholinsystems bei den Bisoxazolylen **8a–h** besitzen unterschiedliche chemische Verschiebungen, wie dies auch bei anderen 5-Morpholinoisoxazolen (R in 4-Position $\neq$ 1-Alkynyl) gefunden wird [1]. Daß die (N-Methylen)-Protonensignale etwas tieffeldverschoben sind (vgl. mit Signalen der Edukte **1j** und **l**), führen wir auf die direkte Verknüpfung mit der 3-Aryl-4-(5-isoxazolyl)isoxazol-Gruppe zurück. Im Fall der Diaddukte **8i–k** mit dem Hexatriinamin **11** werden auf Grund des verbliebenen Acetylenteils in 4-Position des Aminsubstituierten Isoxazols die Signale der Morpholin-N-methylenprotonen wieder so weit tieffeldverschoben, daß sie mit der Absorption der (O–CH₂)-Protonen ein Quasisingulett bilden (s. Tab. III). Das exemplarisch aufgenommene ¹³C-NMR-Spektrum von **8a** bestätigt, daß hier zwei unterschiedliche Isoxazolkkerne miteinander verknüpft sind: So findet man vier Tieffeld-Signale bei $\delta = 162,50\text{--}167,48$, die wir den C-3- und C-5-Atomen, den beiden Isoxazolteilen zuordnen. Das substituierte (C-4)-Atom verursacht ein Singulett bei $\delta = 81,78$, während das betreffende C-Atom des in 4-Position unsubstituierten Isoxazols für ein Dublett bei $\delta = 103,30$ der Kopplungskonstante $J = 181,4$ Hz verantwortlich zeichnet (vollständige Daten s. Experimenteller Teil).

Experimenteller Teil

IR-Spektren: IR-Spektrometer 397 der Fa. Perkin-Elmer; Abkürzungen für die Bandenformen und Bandenintensitäten: vs = sehr stark, s = stark, m = mittel, w = schwach, Sh = Schulter, br = breit. – ¹H-NMR-Spektren: Geräte EM 390 (90 MHz) und EM 360 (60 MHz) der Fa. Varian, jeweils Tetramethylsilan als interner Standard. – ¹³C-NMR-Spektren: Gerät WP 200 der Fa. Bruker (50,28 MHz). – Elementaranalysen: Elemental-Analyzer 240 der Fa. Perkin-Elmer. – Schmelz- und Zersetzungspunkte: Gerät FP 5 der Fa. Mettler (Aufheizrate 3 °C/min). – Der verwendete Petrolether siedete bei 40–80 °C.

Ausgangsverbindungen: Die Nitriloxide **3a–e** werden *in situ* aus den entsprechenden Hydroximsäurechloriden **2a–e** erzeugt [4], die zum Teil ge-

mäß bzw. analog einer Literaturvorschrift [16] aus den Oximen mit N-Chlorsuccinimid dargestellt werden. Das Oxalester-Derivat **2e** ist im Handel erhältlich. Das 2,4,6-Trimethylbenzoesäurenitriloxid **3f** wird durch Oxidation des betreffenden Oxims erhalten [4].

Die Synthese der Oligoin-amine und -diamine **1a–l** geschieht gemäß bzw. analog publizierter Methoden: **1a** [6], **1b** [7], **1c** [17], **1d** [9], **1f** [8], **1g** [8], **1i** [6, 18], **1j** [6], **1l** [9].

N-[6-(Trimethylsilyl)-1,3,5-hexatriinyl]morpholin (**1e**)

Gemäß der in Lit. [9] publizierten allgemeinen Methode wird aus N-(5,6,6-Trichlor-5-hexen-1,3-diinyl)morpholin [6], Butyllithium und Chlortrimethylsilan **1e** in 48-proz. Ausbeute erhalten; aus Pentan blaßgelbe Kristalle mit Schmp. 57–58 °C. – IR (KBr): $\bar{\nu} = 2185\text{ cm}^{-1}$ vs, 2150 vs, 2070 s (C $\equiv$ C), 845 vs, br (SiMe₃). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0,18$ (s, 9H, SiMe₃), 3,17 (mc, 4H, NCH₂), 3,70 (mc, 4H, OCH₂).

C₁₃H₁₇NOSi (231,4)

Ber. C 67,49 H 7,41 N 6,05,

Gef. C 67,9 H 7,41 N 6,1.

N-(1,3,5-Hexatriinyl)-*N*-methylanilin (**1k**)

Gemäß der beschriebenen Darstellung der entsprechenden Morpholin-Verbindung **1l** [9] wird aus N-Methyl-N-(5,6,6-trichlor-5-hexen-1,3-diinyl)anilin [9], Butyllithium und Eiswasser **1k** in Form eines bei R.T. instabilen Öles erhalten (~34%), das lediglich an Hand seiner spektroskopischen Daten charakterisiert ist. – IR (Film): $\bar{\nu} = 2190\text{ cm}^{-1}$ vs, br, 2040 m (C $\equiv$ C), 3280 s, br ($\equiv$ CH). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 2,35$ (s, 1H, $\equiv$ C–H), 3,30 (s, 3H, NMe), 6,9–7,5 (m, 5H, Aryl-H).

1,6-Bispiperidino-hexatriin (**1h**)

Analog einer Literaturvorschrift [9] wird N-(5,6,6-Trichlor-5-hexen-1,3-diinyl)piperidin [9] sukzessiv mit Butyllithium, Bromcyan und mit Piperidin behandelt. **1h** wird in 16-proz. Ausbeute in Form beigefarbener Kristalle (Diethylether) mit Schmp. 93–94 °C erhalten. – IR (KBr): $\bar{\nu} = 2180\text{ cm}^{-1}$ vs (C $\equiv$ C). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1,54$ (mc, 12H, 6CH₂), 3,06 (mc, 8H, NCH₂).

C₁₆H₂₀N₂ (240,4)

Ber. C 79,96 H 8,39 N 11,65,

Gef. C 80,2 H 8,36 N 11,6.

5-Amino-isoxazole (**4**) und 5-(Aminoethinyl)- bzw. 5-(Aminobutadiinyl)isoxazole (**7**). Allgemeine Vorschrift bei Erzeugung der Nitriloxide *in situ*

Die Lösung von je 3 mmol Diinamin **1a, c, i** und **j**, Butadiin-diamin **1b**, Hexatriinamin **1d, e, k** und **l**, Hexatriin-diamin **1f** und **g** und der äquimolaren Menge Hydroximsäurechlorid **2a–e** in 30 ml Diethylether wird bei -20°C innerhalb von ca. 30 min tropfenweise mit einer Lösung von 7 mmol (≈ 1 ml) Triethylamin in 10 ml Diethylether versetzt. Nach der Zugabe entfernt man das Kältebad und rührt 12–15 h bei R.T. Nach Zugabe von 50 ml Diethylether (bei den Nitro-substituierten Derivaten **4d, g, k** und **7c, h, m** empfiehlt sich wegen der Schwerlöslichkeit die Zugabe von 50 ml Benzol) gießt man das Reaktionsgemisch auf 50 ml Eiswasser. Nach zweimaligem Waschen der organischen Phase mit jeweils 50 ml Wasser trocknet man über Calciumchlorid und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Beim Aufnehmen des Rückstandes in Diethylether (manchmal ist Zugabe von Petrolether notwendig) und Kühlen erhält man die kristallinen Isoxazole **4a, b, d, e, g–k** bzw. **7a–d, f, h–o**, die aus den angegebenen Solventien umkristallisiert werden.

5-Amino-3-mesitylisoxazole **4c, f, l** und **m** und 5-(Aminobutadiinyl)-3-mesitylisoxazole **7g** und **l**. Allgemeine Vorschrift

Die Lösung von 3 mmol Trichlorvinyl-butadiinamin **1c**, der Hexatriinamine **1d, k** und **l** und der Diaminderivate **1f** und **g** und 0,48 g (3 mmol) 2,4,6-Trimethylbenzonitriloxid (**3f**) in wenig (wasserfreiem) Tetrahydrofuran (10 ml – max. 30 ml) wird 5 d bei R.T. gerührt. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel i. Vak. und kristallisiert die Addukte **4c, f, l, m** und **7g** und **l** wie vorstehend beschrieben.

Die IR- und ^1H -NMR-Daten von **4** bzw. **7** sind in den Tab. I bzw. II aufgeführt. Die exemplarisch aufgenommenen Massenspektren und ^{13}C -NMR-Spektren werden im folgenden Teil neben den physikalischen und analytischen Daten bei den Einzelbeispielen wiedergegeben.

Man erhält gemäß den beiden vorstehend beschriebenen Methoden zur Umsetzung von **1** mit **3**:

5-(Methylphenylamino)-3-phenyl-4-(triphenylsilylethinyl)isoxazol (**4a**)

Ausbeute 0,89 g (56%) farblose Kristalle mit Schmp. $159–160^{\circ}\text{C}$ (Ether/Pentan). – MS (70 eV): m/z (%) = 533 (48), 532 (100) $[\text{M}^+]$,

531 (57), 455 (7) $[\text{M} - \text{Ph}]$, 426 (28) $[\text{M} - \text{N}(\text{Me})\text{Ph}]$, 358 (9) $[\text{M} - \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Me})\text{Ph}]$, 351 (10), 283 (38) $[\text{C} \equiv \text{C} - \text{SiPh}_3]$, 259 (18) $[\text{SiPh}_3]$, 217 (16), 182 (17) $[\text{SiPh}_2]$, 106 (19) $[\text{N}(\text{Me})\text{Ph}]$, 105 (27) $[\text{SiPh}]$, 77 (60) $[\text{Ph}]$.

$\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{OSi}$ (532,7)

Ber. C 81,17 H 5,30 N 5,26,

Gef. C 80,8 H 5,47 N 5,3.

4-[(Methylphenylamino)ethinyl]-3-phenyl-5-(piperidino)isoxazol (**4b**)

Ausbeute 0,78 g (72%) farblose Kristalle mit Zers.-P. $113–114^{\circ}\text{C}$ (Dichlormethan/Ether/Pentan). – MS (70 eV): m/z (%) = 359 (6), 358 (26), 357 (100) $[\text{M}^+]$, 328 (17), 301 (15) $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_8]$, 280 (39) $[\text{M} - \text{Ph}]$, 239 (11), 211 (14), 171 (57), 143 (53), 128 (24), 103 (20) $[\text{OCN}]$, 84 (55) $[\text{N}(\text{CH}_2)_5]$.

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$ (357,5)

Ber. C 77,28 H 6,49 N 11,76,

Gef. C 77,3 H 6,63 N 11,7.

4-(3,4,4-Trichlor-3-buten-1-ynyl)-3-mesityl-5-morpholinoisoxazol (**4c**)

Ausbeute 0,26 g (20%) beigefarbene Kristalle mit Schmp. $98–99^{\circ}\text{C}$ (Ether).

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2$ (425,7)

Ber. C 56,42 H 4,50 N 6,58,

Gef. C 56,6 H 4,56 N 6,6.

4-(4-Methyldiphenylsilyl-1,3-butadiinyl)-5-morpholino-3-(4-nitrophenyl)isoxazol (**4d**)

Ausbeute 0,92 g (59%) gelborange Kristalle mit Schmp. $165–166^{\circ}\text{C}$ (Diethylether).

$\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{Si}$ (519,6)

Ber. C 69,34 H 4,85 N 8,10,

Gef. C 68,7 H 4,94 N 8,4.

3-(4-Methoxyphenyl)-4-(4-methyldiphenylsilyl-1,3-butadiinyl)-5-morpholinoisoxazol (**4e**)

Ausbeute 0,45 g (30%) hellbeige Kristalle mit Schmp. $105–106^{\circ}\text{C}$ (Ether).

$\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ (504,7)

Ber. C 73,78 H 5,59 N 5,55,

Gef. C 73,4 H 5,70 N 5,6.

3-Mesityl-4-(4-methyldiphenylsilyl-1,3-butadiinyl)-5-morpholinoisoxazol (**4f**)

Ausbeute 0,65 g (42%) hellbeige Kristalle mit Schmp. $151–152^{\circ}\text{C}$ (Ether).

$\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ (516,7)

Ber. C 76,71 H 6,24 N 5,42,

Gef. C 76,5 H 6,56 N 5,3.

5-Morpholino-3-(4-nitrophenyl)-4-(4-trimethylsilyl-1,3-butadiinyl)isoxazol (4g)

Ausbeute 0,30 g (25%) gelbe Kristalle mit Schmp. 159–160 °C (Ether).

C₂₀H₂₁N₃O₄Si (395,5)

Ber. C 60,74 H 5,35 N 10,62,

Gef. C 60,6 H 5,30 N 10,8.

3-(4-Methoxyphenyl)-5-morpholino-4-(4-trimethylsilyl-1,3-butadiinyl)isoxazol (4h)

Ausbeute 0,21 g (18%) blaßgelbe Kristalle mit Schmp. 117–118 °C (Ether/Petrolether).

C₂₁H₂₄N₂O₃Si (380,5)

Ber. C 66,29 H 6,36 N 7,36,

Gef. C 65,6 H 6,27 N 7,3.

3-tert-Butyl-5-morpholino-4-(4-trimethylsilyl-1,3-butadiinyl)isoxazol (4i)

Ausbeute 0,16 g (16%) hellbeige Kristalle mit Schmp. 165–166 °C (Ether/Petrolether).

C₁₈H₂₆N₂O₂Si (330,5)

Ber. C 65,41 H 7,93 N 8,48,

Gef. C 65,1 H 7,82 N 8,4.

4-[4-(Methylphenylamino)-1,3-butadiinyl]-3-phenyl-5-piperidinoisoxazol (4j)

Ausbeute 0,30 g (26%) beigefarbene Kristalle mit dem Zers.-P. 106 °C (Ether/Petrolether).

C₂₅H₂₃N₃O (381,5)

Ber. C 78,71 H 6,08 N 11,01,

Gef. C 78,3 H 6,08 N 10,9.

4-[4-(Methylphenylamino)-1,3-butadiinyl]-3-(4-nitrophenyl)-5-piperidinoisoxazol (4k)

Ausbeute 0,55 g (43%) gelb-orange Kristalle mit dem Zers.-P. 137 °C (Ether).

C₂₅H₂₂N₄O₃ (426,5)

Ber. C 70,40 H 5,20 N 13,14,

Gef. C 69,7 H 5,35 N 13,1.

3-Mesityl-4-[4-(methylphenylamino)-1,3-butadiinyl]-5-piperidinoisoxazol (4l)

Ausbeute 0,63 g (50%) blaßgelbe Kristalle mit dem Zers.-P. 149 °C (Ether/Pentan).

C₂₈H₂₉N₃O (423,6)

Ber. C 79,40 H 6,90 N 9,92,

Gef. C 79,5 H 7,02 N 9,8.

3-Mesityl-5-morpholino-4-(4-morpholino-1,3-butadiinyl)isoxazol (4m)

Ausbeute 0,54 g (44%) beigefarbene Kristalle, die jedoch mit **3b** verunreinigt sind. Daher ist keine korrekte Elementaranalyse erhältlich.

5-[(Methylphenylamino) ethinyl]-3-phenylisoxazol (7a)

Ausbeute 0,73 g (89%) farblose Kristalle mit Schmp. 106–107 °C (Dichlormethan/Ether/Pentan, –30 °C). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 50,28 MHz): δ = 38,76 (q, *J* = 140,3 Hz, N–CH₃), 56,59, 98,71 (2s, Acetylen-C), 103,24 (d, *J* = 182,6 Hz, C-4), 114,50, 121,86, 126,67, 128,88, 129,26, 129,95 (6d, Aryl-CH), 128,74, 142,86 (2s, *ipso*-C), 155,29 (s, C-3), 162,53 (s, C-5). – MS (70 eV): *m/z* (%) = 275 (21), 274 (100) [M⁺], 245 (11) [M–Me], 204 (11), 158 (36) [C(O)C≡C–N(Me)Ph], 143 (27) [158–Me], 128 (31), 116 (11) [M–158], 89 (31), 77 (98) [Ph], 51 (45).

C₁₈H₁₄N₂O (274,3)

Ber. C 78,81 H 5,14 N 10,21,

Gef. C 78,7 H 5,06 N 10,3.

5-Morpholinoethinyl-3-phenylisoxazol (7b)

Ausbeute 0,51 g (67%) farblose Kristalle mit Zers.-P. 112 °C (Dichlormethan/Ether/Pentan, –30 °C).

C₁₅H₁₄N₂O₂ (254,3)

Ber. C 70,85 H 5,55 N 11,02,

Gef. C 70,6 H 5,66 N 11,0.

5-Morpholinoethinyl-3-(4-nitrophenyl)isoxazol (7c)

Ausbeute 0,79 g (88%) gelbe Kristalle mit Zers.-P. 150 °C (Dichlormethan/Pentan).

C₁₅H₁₃N₃O₄ (299,3)

Ber. C 60,20 H 4,38 N 14,04,

Gef. C 59,7 H 4,46 N 14,1.

3-(4-Methoxyphenyl)-5-(morpholinoethinyl)isoxazol (7d)

Ausbeute 0,36 g (42%) farblose Kristalle mit Zers.-P. 108–109 °C (Dichlormethan/Ether/Pentan, –30 °C).

C₁₆H₁₆N₂O₃ (284,3)

Ber. C 67,59 H 5,67 N 9,85,

Gef. C 67,3 H 5,63 N 9,6.

5-[(Methylphenylamino) butadiinyl]-3-phenylisoxazol (7f)

Ausbeute 0,12 g (13%) beigefarbene Kristalle mit Schmp. 84–85 °C (Ether/Pentan).

C₂₀H₁₄N₂O (298,3)

Ber. C 80,52 H 4,73 N 9,59,

Gef. C 80,4 H 5,02 N 9,3.

3-Mesityl-5-[(methylphenylamino)butadiinyl]-isoxazol (7g)

Ausbeute 0,23 g (23%) beigefarbene Kristalle mit Schmp. 132–133 °C (Ether/Pentan).

$C_{23}H_{20}N_2O$ (340,4)

Ber. C 81,15 H 5,92 N 8,23,

Gef. C 80,8 H 6,27 N 8,0.

5-[(Methylphenylamino)butadiinyl]-3-(4-nitrophenyl)isoxazol (7h)

Ausbeute 0,83 g (81%) gelbe Kristalle mit Schmp. 177–178 °C (Ether).

$C_{20}H_{13}N_3O_3$ (343,3)

Ber. C 69,97 H 3,82 N 12,24,

Gef. C 69,6 H 3,86 N 12,2.

3-(4-Methoxyphenyl)-5-[(methylphenylamino)-butadiinyl]isoxazol (7i)

Ausbeute 0,47 g (48%) blaßgelbe Kristalle mit Schmp. 85–86 °C (Ether).

$C_{21}H_{16}N_2O_2$ (328,4)

Ber. C 76,81 H 4,91 N 8,53,

Gef. C 76,6 H 5,07 N 8,5.

3-tert-Butyl-5-[(methylphenylamino)-butadiinyl]isoxazol (7j)

Ausbeute 0,21 g (25%) gelbe Kristalle mit Schmp. 74–75 °C (Ether/Pentan). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 50,28 MHz): δ = 29,52 [q, J = 126,9 Hz, $C(CH_3)_3$], 32,15 [s, $C(CH_3)_3$], 38,96 (q, J = 140,6 Hz, NCH_3), 55,86, 67,92, 84,08, 86,34 (4s, 4 Acetylen-C), 106,80 (d, J = 182,0 Hz, C-4), 115,06, 122,64, 129,61 (3d, J $\approx$ 160–163 Hz, Aryl-CH), 142,96 (s, *ipso*-C), 153,28 (s, C-3), 172,56 (s, C-5).

$C_{18}H_{18}N_2O$ (278,4)

Ber. C 77,67 H 6,52 N 10,06,

Gef. C 77,8 H 6,68 N 10,1.

5-(Morpholinobutadiinyl)-3-phenylisoxazol (7k)

Ausbeute 0,49 g (59%) blaßgelbe Kristalle mit Schmp. 145–146 °C (Ether/Petrolether).

$C_{17}H_{14}N_2O_2$ (278,3)

Ber. C 73,37 H 5,07 N 10,06,

Gef. C 73,1 H 5,15 N 10,0.

3-Mesityl-5-(morpholinobutadiinyl)isoxazol (7l)

Ausbeute 0,27 g (28%) hellbeige Kristalle mit Schmp. 133–134 °C (Ether/Pentan).

$C_{20}H_{20}N_2O_2$ (320,4)

Ber. C 74,98 H 6,29 N 8,74,

Gef. C 74,9 H 6,41 N 8,7.

5-(Morpholinobutadiinyl)-3-(4-nitrophenyl)-isoxazol (7m)

Ausbeute 0,40 g (41%) leuchtend gelbe Kristalle mit Schmp. 190–191 °C (CH_2Cl_2 /Ether).

$C_{17}H_{13}N_3O_4$ (323,3)

Ber. C 63,16 H 4,05 N 13,00,

Gef. C 62,9 H 4,18 N 13,1.

3-(4-Methoxyphenyl)-5-(morpholinobutadiinyl)isoxazol (7n)

Ausbeute 0,30 g (32%) blaßgelbe Kristalle mit Schmp. 121–122 °C (Ether).

$C_{18}H_{16}N_2O_3$ (308,3)

Ber. C 70,12 H 5,23 N 9,08,

Gef. C 69,8 H 5,35 N 9,0.

3-tert-Butyl-5-(morpholinobutadiinyl)isoxazol (7o)

Ausbeute 0,12 g (15%) beigefarbene Kristalle mit Schmp. 62–63 °C (Ether/Pentan).

$C_{15}H_{18}N_2O_2$ (258,3)

Ber. C 69,74 H 7,02 N 10,84,

Gef. C 69,3 H 7,06 N 10,7.

5-(Morpholinobutadiinyl)isoxazol-3-carbonsäure-ethylester (7p)

Ausgehend von 0,48 g (3 mmol) 4-(Hexatriinyl)morpholin und 0,46 g (3 mmol) Oxalethylesterhydroximsäurechlorid (**2f**) wird gemäß der vorstehend beschriebenen Vorschrift 50 mg (6%) **7p** erhalten: aus Ether/Pentan blaßgelbe Kristalle mit Schmp. 72–73 °C.

$C_{14}H_{14}N_2O_4$ (274,3)

Ber. C 61,31 H 5,14 N 10,21,

Gef. C 61,2 H 5,31 N 10,2.

Ethinylen-4,4'-bis[3-(4-nitrophenyl)-5-piperidinoisoxazol] (5)

Zu einer Lösung von 1 g (4,2 mmol) Hexatriinyl-1,6-bispiperidin (**1h**) und 1,7 g (8,5 mmol) 4-Nitrobenzohydroximsäurechlorid (**2b**) in 25 ml absolutem THF tropft man bei –20 °C langsam eine Lösung von 1,97 g (19,5 mmol) Triethylamin in 20 ml THF. Nach 3 d Rühren bei R.T. entfernt man das Lösungsmittel i. Vak., nimmt den Rückstand in 150 ml Benzol auf, schüttelt dreimal mit je 100 ml Wasser aus, trocknet die organische Phase über Calciumchlorid und entfernt das Lösungsmittel wieder i. Vak. Durch Umkristallisation des Rückstandes aus Dichlormethan/Ether erhält man 0,62 g (26%) **5** in Form orangefarbener Kristalle mit dem Zers.-P. 232 °C. – IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 1590 vs, br, verästelt cm^{-1} , 1520 vs, br, verästelt ($C=C$ /

NO_2). – ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 1,66 („s“, 12 H), 3,72 („s“, 8 H, NCH_2), 8,05, 8,20 (AA'BB', je 4 H). – ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 23,97 (t, J = 128,9 Hz), 25,43 (t, J = 128,5 Hz), 47,48 (t, J = 138,6 Hz, NCH_2), 75,61, 84,73 (2s, C-4 und Acetylen-C), 123,83, 128,89 (2d, J = 169,9 bzw. 166,9 Hz, *o*- und *m*-CH), 135,94 (s, *ipso*-C), 148,78 (s, *ipso*-C– NO_2), 162,07, 169,79 (2s, C-3 und C-5).

$\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_6$ (568,6)

Ber. C 63,37 H 4,96 N 14,78,
Gef. C 63,4 H 4,99 N 14,7.

Synthese von **7e** und **6e**

Gemäß der vorstehenden Vorschrift werden 1,35 g (10 mmol) 4-(1,3-Butadiinyl)morpholin (**1j**) und 1,36 g (10 mmol) 2,2-Dimethylpropanhydroximsäurechlorid (**2d**) in 60 ml Diethylether mit 3,6 ml (25 mmol) Triethylamin in 20 ml Diethylether behandelt. Beim Aufnehmen des mit Wasser behandelten und über Calciumchlorid getrockneten Reaktionsrückstandes in 20 ml Ether/Pentan (1:2) kristallisieren bei R.T. 1,1 g (45%) 2,2-Dimethyl-7-morpholino-4,6-heptadiin-3-on-oxim (**6e**) aus; aus Ether bei –30 °C hellgelbe Kristallbüschel mit Schmp. 99–100 °C. – IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3568 cm^{-1} , 3280 vs, br, verästelt (OH), 2203 vs, 2142 Sh ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1609 w, 1585 w, 1430 vs, br. – ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 1,23 (s, 9 H, *t*Bu), 3,06–3,36 und 3,55–3,85 (AA'BB'-Muster, je 4 H, Morpholin-H), 8,99 (s, 1 H, NOH).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (234,3)

Ber. C 66,64 H 7,74 N 11,96,
Gef. C 66,0 H 7,73 N 11,8.

Die Mutterlauge von **6e** wird i. Vak. auf ca. 5 ml eingeengt und anschließend mit 5 ml Pentan versetzt. Nach 48-stdg. Aufbewahren bei R.T. sind 0,35 g (15%) 3-*tert*-Butyl-5-(morpholinoethinyl)-isoxazol (**7e**) auskristallisiert; aus Ether/Pentan (–30 °C) farblose Nadeln mit Schmp. 81–82 °C. Spektroskopische Daten von **7e** s. Tabelle.

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (234,3)

Ber. C 66,64 H 7,74 N 11,96,
Gef. C 66,4 H 7,71 N 11,9.

2,2-Dimethyl-9-(methylphenylamino)-4,6,8-nonatriin-3-on-oxim (**6j**)

Eine Mischung von 0,9 g (5 mmol) N-Methyl-1-(1,3,5-hexatriinyl)anilin (**1k**) und 0,8 g (5,9 mmol) 2,2-Dimethylpropanhydroximsäurechlorid **2d** in 30 ml Diethylether wird wie üblich bei –20 °C mit exakt äquivalenter Menge, also mit 0,76 g (7,5 mmol) Triethylamin in 20 ml Diethylether versetzt. Bereits nach 2-stdg. Rühren bei

R.T. wird wie üblich aufgearbeitet; s. allgem. Vorschrift. Man erhält so 70 mg (5%) **6j**, beigefarbene Kristalle mit dem Zers.-P. 118–119 °C. – IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3200 m, br, verästelt cm^{-1} (OH), 2196 s, 2150 vs, 2096 s ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1596 s, 1490 s ($\text{C}=\text{C}$). – ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 1,20 (s, 9 H, *t*Bu), 3,35 (s, 3 H, NMe), 6,9–7,5 (m, 5 H, Aryl-H), 9,15 (s, 1 H, NOH).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (278,4)

Ber. C 77,67 H 6,52 N 10,06
Gef. C 77,4 H 6,76 N 9,9.

Bis(isoxazole) **8a–c**, **i** und **j** ($\text{R}^4 = \text{R}^5$)

Allgemeine Vorschrift: Zu einer Lösung von 5 mmol 4-(1,3-Butadiinyl)- bzw. 4-(1,3,5-Hexatriinyl)morpholin **1j** bzw. **1** und 10 mmol Hydroxamsäurechlorid **2a–c** in 40 ml Diethylether wird bei –20 °C innerhalb ca. 30 min eine Lösung von 3,6 ml (25 mmol) Triethylamin in 20 ml Ether getropft. Nach 15-stdg. Rühren bei R.T. wird wie bei der Isolierung von **4** und **7** aufgearbeitet. Man erhält so:

5-Morpholino-3-phenyl-4-(3-phenyl-5-isoxazolyl)isoxazol (**8a**)

Ausbeute 1,16 g (62%) farblose Kristalle mit Schmp. 142–143 °C (CH_2Cl_2 /Ether/Pentan, –30 °C). – ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 50,28 MHz): δ = 46,66 (t, J = 140,5 Hz, NCH_2), 65,92 (t, J = 142,2 Hz, OCH_2), 81,78 (s, C-4), 103,30 (s, J = 181,4 Hz, C-4'), 162,50, 162,66, 163,05, 167,48 (4s, C-3, C-3', C-5, C-5'), sechs Signale zwischen δ = 126,50 und 130,01 für die aromatischen C-Atome (Überlagerung von Signalen bei δ = 128,47 wahrscheinlich).

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ (373,4)

Ber. C 70,76 H 5,13 N 11,25,
Gef. C 70,8 H 5,03 N 11,1.

5-Morpholino-3-(4-nitrophenyl)-4-[3-(4-nitrophenyl)-5-isoxazolyl]isoxazol (**8b**)

Ausbeute 1,65 g (71%) hellgelbe Kristalle mit Zers.-P. 224 °C (CH_2Cl_2 /Ether/–30 °C).

$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_7$ (463,4)

Ber. C 57,02 H 3,70 N 15,11,
Gef. C 56,2 H 3,73 N 14,9.

3-(4-Methoxyphenyl)-4-[3-(methoxyphenyl)-5-isoxazolyl]-5-morpholino-isoxazol (**8c**)

Ausbeute 0,98 g (45%) farblose Kristalle mit Schmp. 87–88 °C (CH_2Cl_2 /Ether/Pentan/–30 °C).

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$ (433,5)

Ber. C 66,50 H 5,35 N 9,69,
Gef. C 66,3 H 5,37 N 9,6.

5-Morpholino-4-[(3-phenyl-5-isoxazolyl)ethinyl]-3-phenyl-isoxazol (8i)

Ausbeute 0,30 g (15%) ockerfarbene Kristalle mit Zers.-P. 143 °C (CH₂Cl₂/Ether).

C₂₄H₁₉N₃O₃ (397,4)

Ber. C 72,53 H 4,82 N 10,57,

Gef. C 72,4 H 4,94 N 10,5.

3-(4-Methoxyphenyl)-4-{[3-(4-methoxyphenyl)-5-isoxazolyl]ethinyl}-5-morpholino-isoxazol (8j)

Ausbeute 0,57 g (25%) beigefarbene Kristalle mit Zers.-P. 153 °C (CH₂Cl₂/Ether).

C₂₆H₂₃N₃O₅ (457,5)

Ber. C 68,26 H 5,07 N 9,19,

Gef. C 68,2 H 5,09 N 8,7.

3-Mesityl-4-(3-mesityl-5-isoxazolyl)-5-morpholino-isoxazol (8d)

Eine Lösung von 0,68 g (5 mmol) 4-(1,3-Butadiinyl)morpholin (**1j**) und 1,61 g (10 mmol) 2,3,6-Trimethylbenzoesäurenitriloxid (**3f**) in 30 ml Diethylether wird 7 d bei R.T. gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und erhält nach dem Aufnehmen des Rückstandes in einem Gemisch von Dichlormethan/Ether/Pentan durch Kühlen und Anreiben 1,1 g (46%) **8d**, farblose Kristalle mit Zers.-P. 146–147 °C.

C₂₈H₃₁N₃O₃ (457,6)

Ber. C 73,50 H 6,83 N 9,18,

Gef. C 72,9 H 6,87 N 9,0.

Bis(isoxazole) 8e–h und k (R⁴ ≠ R⁵).**Allgemeine Vorschrift**

Zur Lösung von 5 mmol 5-(Aminoalkinyl)isoxazol **7b–d** und **k** und 5 mmol Hydroximsäurechlorid **2a–c** in 30 ml Diethylether werden – wie üblich zuvor – bei –20 °C 2 ml (14 mmol) Triethylamin in 15 ml Ether gegeben. Man rührt 15 h bei R.T., gießt auf Ether/Wasser (30 ml/20 ml) und extrahiert die Etherphase 3–4-mal mit je 50 ml Wasser. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man durch Aufnehmen der Rohöl in Dichlormethan/Ether/Pentan die Bis(oxazole) **8e–h** und **k**, die aus Dichlormethan/Ether/Petrolether bei –20 °C umkristallisiert werden.

3-(4-Methoxyphenyl)-5-morpholino-4-(3-phenyl-5-isoxazolyl)isoxazol (8e)

Ausbeute 1,35 g (67%) farblose Kristalle mit Schmp. 155–156 °C.

C₂₃H₂₁N₃O₄ (403,4)

Ber. C 68,47 H 5,25 N 10,42,

Gef. C 68,3 H 5,28 N 10,3.

3-(4-Methoxyphenyl)-5-morpholino-4-[3-(4-nitrophenyl)-5-isoxazolyl]isoxazol (8f)

Ausbeute 1,12 g (50%) farblose Kristalle mit Schmp. 165–166 °C.

C₂₃H₂₀N₄O₆ (448,4)

Ber. C 61,60 H 4,50 N 12,49,

Gef. C 61,4 H 4,42 N 12,2.

4-[3-(4-Methoxyphenyl)-5-isoxazolyl]-5-morpholino-3-phenyl-isoxazol (8g)

Ausbeute 1,25 g (62%) farblose Kristalle mit Schmp. 141–142 °C.

C₂₃H₂₁N₃O₄ (403,4)

Ber. C 68,47 H 5,25 N 10,42,

Gef. C 68,7 H 5,37 N 10,5.

4-[3-(4-Methoxyphenyl)-5-isoxazolyl]-5-morpholino-3-(4-nitrophenyl)isoxazol (8h)

Ausbeute 1,75 g (78%) farblose Kristalle mit Schmp. 160–161 °C.

C₂₃H₂₀N₄O₆ (448,4)

Ber. C 61,60 H 4,50 N 12,49,

Gef. C 61,3 H 4,52 N 12,5.

5-Morpholino-3-(4-nitrophenyl)-4-[(3-phenyl-5-isoxazolyl)ethinyl]-isoxazol (8k)

Ausbeute 0,60 g (27%) gelbe Kristalle mit Schmp. 176–177 °C.

C₂₄H₁₈N₄O₅ (442,4)

Ber. C 65,15 H 4,10 N 12,66,

Gef. C 65,8 H 4,18 N 12,9.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung und den Studierenden Achim Löffler, Jürgen Reincke, Thomas Hellmann und Dagmar Hartmann für ihre Mitarbeit im Rahmen der studentischen Fortgeschrittenenarbeiten.

- [1] 18. Mitteilung: G. Himbert, H. Kuhn und M. Barz, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 403.
- [2] Siehe Lit. [1] und dort zitierte Publikationen über diese Umsetzungen.
- [3] Zusammenfassungen: C. Grundmann, in *Methoden der Organischen Chemie* (Houben–Weyl–Müller); a) Bd. X/3, S. 837, Thieme, Stuttgart (1964); b) Bd. E/5, S. 1585, Thieme, Stuttgart (1985).
- [4] Zusammenfassung: J. Bastide, J. Hamelin, F. Texier und Y. V. Quang, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2555.
- [5] S. A. Lang und Y.-i. Lin, in A. R. Katritzky, C. W. Rees und K. T. Potts (eds): *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Bd. 6, S. 1, Pergamon Press, Oxford (1984).
- [6] M. Feustel und G. Himbert, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 586.
- [7] M. Barz, M. Feustel, G. Himbert und G. Maas, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 221.
- [8] D. Faul, E. Leber und G. Himbert, *Synthesis* **1987**, 73.
- [9] D. Faul und G. Himbert, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1466.
- [10] S. diese Arbeit, Experimenteller Teil.
- [11] P. Rademacher, M. Woydt, M. Barz und G. Himbert, *Chem. Ber.* **120**, 1441 (1987).
- [12] Auch für Hexatriinamine ergibt sich das gleiche Bild: P. Rademacher, persönliche Mitteilung.
- [13] S. Morrocchi, A. Ricca, A. Zanarotti, G. Bianchi, R. Gandolfi und P. Grünanger, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 3329.
- [14] A. Battaglia und A. Dondoni, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1221.
- [15] Die Verbindungen **7** besitzen naturgemäß normalen Inamincharakter; über deren Reaktionen mit anderen Partnern soll zusammenfassend an anderer Stelle berichtet werden.
- [16] K. C. Liu, B. R. Shelton und R. W. Howe, *J. Org. Chem.* **45**, 3916 (1980).
- [17] A. Roedig und M. Fouré, *Chem. Ber.* **109**, 2159 (1976).
- [18] G. Himbert und M. Feustel, *Angew. Chem.* **21**, 189 (1982); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **21**, 282 (1982); *Angew. Chem. Suppl.* **1982**, 722.