

Isoxazolidin-Verbindungen, 11. Mitt.¹⁾:2,2-Dialkyl-3-aryl-4-oxoisoxazolidinium-Salze: Cyclische Analoga von *Polonovski*-Intermediaten

Harald Steudle und Helmut Stamm*

Fakultät für Pharmazie, Chemisch-Pharmazeutisches Institut der Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 346, D-6900 Heidelberg

Eingegangen am 9. April 1991

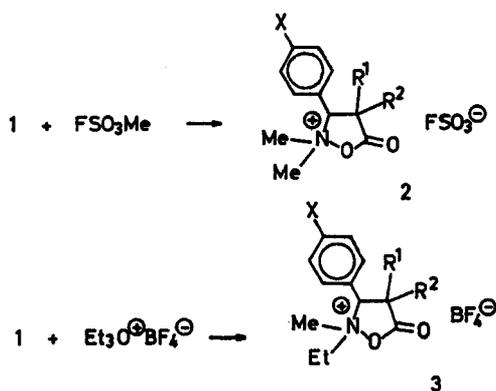
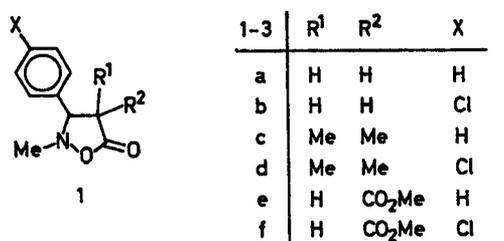
Die 2-Methyl-3-aryl-5-oxoisoxazolidine **1** werden mit "magic methyl" bzw. Triethyloxoniumtetrafluorborat quaternisiert. Die sehr empfindlichen cyclischen Kationen **2** bzw. **3** solvolysieren leicht in Methanol ohne erkennbare *Polonovski*-Umlagerung.

Isoxazolidine Compounds, XI: 2,2-Dialkyl-3-aryl-5-oxoisoxazolidinium Salts: Cyclic Analogues of *Polonovski* Intermediates

The 2-methyl-3-aryl-5-oxoisoxazolidines **1** are quaternized with "magic methyl" or triethyloxonium tetrafluoroborate, respectively. The very sensitive cations **2** and **3**, respectively, undergo easily solvolysis in methanol without recognizable *Polonovski* rearrangement.

O-Acylierte *N*-Oxide RR'MeN⁺OCOR'' gelten als erste Zwischenstufen der *Polonovski*-Umlagerung (vgl. Lit.^{2,4}) und dort zit. Lit.), die auch wegen ihrer Beziehung zur metabolischen Entalkylierung von Aminen von Interesse ist. Solche, an sich wenig beständige Zwischenstufen sind früher schon erhalten und untersucht worden, wenn das Gegenion sehr reaktionsträge ist²⁾ oder wenn die Ausbildung der nachfolgenden Iminium-Zwischenstufe nicht möglich ist³⁾.

Völlig unbekannt sind bisher unseres Wissens solche cyclischen Vertreter der acylierten *N*-Oxide, bei denen R und R'' eine Ring schließen, womit diese Verbindung selbst und ebenso ihre *Polonovski*-artigen Umwandlungen sterischen bzw. konformativen Einschränkungen unterliegen. Für die Herstellung solcher cyclischer Vertreter boten sich die leicht zugänglichen^{5,6)} Isoxazolidinone **1** an.



Schema 1

Tab. 1: Quaternisierung von **1a-f** in 1,2-Dichlorethan.

Reakt.-zeit	Produkte		Schmp.	IR (cm ⁻¹) in KBr	
	Ausbeute ^{b)}			Ring-C=O	CO ₂ Me
2 h	2a	70%	ab 95°C	1845	
2 h	2b	92%	140-142°C	1848	
1 d	2c	56%	171-174°C	1839	
1 d	2d	45%	ab 160°C	1837	
2 h	2e	95%	ab 105°C	1858	1738
2 d	2f	95%	ab 100°C	1854	1745
90 d ^{c)}	3a		ab 120°C	1855	
1 d	3b	95%	ab 150°C	1853	
1 d	3c			1837 ^{d)}	
1 d	3d			1836 ^{d)}	
60 d ^{c)}	3e	80%	ab 85°C	1855	1749
2 d	3f	70%	ab 102°C	1856	1753

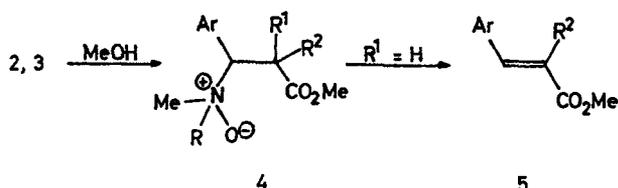
a) Bei Raumtemp., sofern nicht anders angegeben.- b) Rohausbeuten.- c) Im Kühlschrank.- d) Film.

Die Quaternisierung von **1** gelang in trockenem 1,2-Dichlorethan mit "magic methyl" (FSO₃Me) und mit dem *Meerwein*'schen Triethyloxoniumfluorborat (Tab. 1). Die Produkte schieden sich spontan ab, meist bereits nach kurzer Zeit und meist in kristalliner Form. Die sehr empfindlichen Produkte ließen sich nicht umkristallisieren. Sehr verlustreiches Auswaschen mit trockenem Aceton lieferte für **2a-d** und **3b** die Analysenmuster. Die Strukturen sind aber - mit Ausnahme von **3a,c,d** - eindeutig gesichert durch Elementaranalysen, durch starke Carbonylbanden nahe 1850 cm⁻¹ (Tab. 1), durch die ¹H-NMR-Daten und durch das Löslichkeitsverhalten: z.B. mußten die ¹H-NMR-Spektren in CF₃CO₂D aufgenommen werden (gegen TSPNa = Me₃SiCH₂CH₂SO₃Na).

Die Umsetzung von **1** zu **2** oder **3** verschiebt die Protonensignale für NMe von ^{4,5} 2.5-3 ppm (3.3-3.5 ppm in CF₃CO₂D) zu ca. 3.4 ppm und ca. 3.9 ppm sowie die Signale für 3-H von ^{4,5} 4-5 ppm (5.3 ppm in CF₃CO₂D) zu 5.4-6.2 ppm. Bemerkenswert war, daß die für R¹ = H und R² = CO₂Me 12 Hz betragende Kopplung 3-H/4-H in **1** (trans-Isomer) durch die Quaternisierung praktisch Null wurde, offenbar die Folge eines konformativ fixierten ungewöhnlichen Diederwinkels und evtl. eines verstärkten Elektronensogs des N-Atoms.

3c,d ließen sich, abgesehen vom Löslichkeitsverhalten, nur durch die Carbonylbande nachweisen, **3a** auch durch diejenigen ¹H-NMR-Signale, die nicht von Verunreinigungen verdeckt waren. Die ¹H-NMR-Spektren von **3c,d** waren wegen starker Verunreinigungen und weitgehender Zersetzung nicht auswertbar. Bei allen Produkten **3** machten das Auftreten von Diastereomeren sowie die Diastereotopie der Ethyl-Methylengruppe die ¹H-NMR-Analyse schwierig.

Die Salze **2** und **3** sind offenbar wesentlich empfindlicher als ihre acyclischen Analoga. Das von *Böhme* beschriebene *N*-Benzoyloxy-trimethylammonium-fluorborat (Me₃N⁺OCOPh BF₄⁻) konnte damals unzersetzt unter Erwärmen in Wasser gelöst werden²⁾. Ein wesentlicher Reaktionsunterschied wird schon durch die IR-Carbonylbande angedeutet, die für *Böhmes* Salz bei 1765 cm⁻¹ liegt, also nahezu noch im normalen Esterbereich. Die cyclischen Vertreter **2** und **3** übertreffen in der Wellenzahl dagegen sogar noch die Acylchloride. Letzteres hängt sicher mit der Fünfringstruktur zusammen (vgl. die Diskussion in Lit.^{5,6)}, so wie ja auch schon die ungeladenen Vorstufen **1** bei 1780 cm⁻¹ absorbieren^{5,6)}. Das experimentelle Verhalten von **2** und **3** steht in Einklang mit einer extrem reaktionsfähigen Carbonylfunktion. Schonende Versuche zum Umkristallisieren lieferten Zersetzungsprodukte **5**, die durch ¹H-NMR-Vergleich als *p*-Chlorzimtsäuremethylester (aus **3b**) bzw. als *p*-Chlorbenzalmalonsäuredimethylester (aus **2f** und **3f**) identifiziert wurden. Mehrere Mechanismen können für diese Umwandlung erwogen werden, doch dürfte der wahrscheinlichste und mit den IR-Daten übereinstimmende Weg die ringspaltende Umesterung zu **4** sein mit nachfolgender Eliminierung von Dimethyl- bzw. Ethylmethyl-hydroxylamin. Die geringe Nucleophilität von Aminoxiden (vgl. auch ihren pK_S-Wert von ca. 5⁷⁾ läßt vermuten, daß die einleitende Umesterung praktisch irreversibel ist. Dementsprechend lassen sich Aminoxide wohl mit Säurechloriden, aber nicht mit Estern acylieren.



Schema 2

Eine ähnliche alkoholytische Ringspaltung mit anschließender Eliminierung eines Hydroxylamins kann erheblich langsamer auch bei ungeladenen Isoxazolidinen eintreten, wie früher bereits (ohne Interpretation) berichtet wurde: **1** (X = R¹ = H, R² = CN, IR: 1799 cm⁻¹) liefert mit Ethanol α -Cyanzimtsäureethylester⁸⁾. Hier ist die Umesterung möglicherweise re-

versibel, was aber durch die hohe CH-Acidität des intermediären Cyanessigesters über eine Begünstigung der Eliminierung kompensiert wird. Vermutlich ist aber hier auch die Umesterung erleichtert, wie die IR-Wellenzahl andeutet.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin-Elmer 283.- ¹H-NMR-Spektren: Bruker HX-90 E (90 MHz, CF₃CO₂D, TSPNa intern).

Allgemeine Methode (Tab. 1)

20 mmol Quaternisierungsmittel wurden zur Lösung von 10 mmol **1** in 10 ml trockenem (P₂O₅) 1,2-Dichlormethan gegeben und nach Begasung mit Argon verschlossen beiseite gestellt. Nach der Umsetzung (Tab. 1) wurden die kristallinen Produkte abgesaugt und nach Aufbewahrung im Exsikkator (P₂O₅ und Hartparaffin) gewogen (Rohausbeute). Die öligen Produkte **3c,d** wurden durch Dekantieren des Lösungsmittels erhalten und direkt zur Aufnahme der Spektren verwendet. Von den kristallinen Produkten wurden durch Aufschlämmen in Aceton und Absaugen meist reine Muster für Elementaranalyse und Spektren erhalten.

2,2-Dimethyl-5-oxo-3-phenylisoxazolidinium-fluorsulfonat (**2a**)

¹H-NMR: δ = 3.34 (s, 1 Me), 3.83 (mc, COCH₂), 3.88 (s, 1 Me), 5.90 (mc, COCCH), 7.64 (s, Ph).- C₁₁H₁₄FNO₅S (291.3) Ber. C 45.3 H 4.8 N 4.8 Gef. C 45.0 H 4.9 N 5.0.

3-(4-Chlorphenyl)-2,2-dimethyl-5-oxoisoxazolidinium-fluorsulfonat (**2b**)

¹H-NMR: δ = 3.34 (s, 1 Me), 3.83 (mc, COCH₂), 3.91 (s, 1 Me), 5.91 (mc, COCCH), 7.62 (mc, 4 arom. H).- C₁₁H₁₃ClFNO₅S (325.7) Ber. C 40.6 H 4.0 N 4.3 Gef. C 40.5 H 3.9 N 4.3.

2,2,4,4-Tetramethyl-5-oxo-3-phenylisoxazolidinium-fluorsulfonat (**2c**)

¹H-NMR: δ = 1.58 (s, 1 CMe), 1.80 (s, 1 CMe), 3.74 (s, 1 NMe), 3.87 (s, 1 NMe), 5.46 (s, COCCH), 7.68 (s, Ph).- C₁₃H₁₈FNO₅S (319.4) Ber. C 48.9 H 5.7 N 4.4 Gef. C 49.2 H 5.8 N 4.6.

3-(4-Chlorphenyl)-5-oxo-2,2,4,4-tetramethylisoxazolidinium-fluorsulfonat (**2d**)

¹H-NMR: δ = 1.51 (s, 1 CMe), 1.72 (s, 1 CMe), 3.71 (s, 1 NMe), 3.80 (s, 1 NMe), 5.48 (s, COCCH), 7.61 (mc, 4 arom. H).- C₁₃H₁₇ClFNO₅S (353.8) Ber. C 44.1 H 4.8 N 4.0 Gef. C 43.8 H 4.9 N 3.9.

2,2-Dimethyl-4-methoxycarbonyl-5-oxo-3-phenylisoxazolidinium-fluorsulfonat (**2e**)

¹H-NMR: δ = 3.36 (s br, COCH), 3.44 (s, 1 NMe), 3.89 (s, 1 NMe), 3.96 (s, OMe), 6.19 (s br, COCCH), 7.69 (s, Ph).- C₁₃H₁₆FNO₇S (349.3) Ber. C 44.7 H 4.6 N 4.0 Gef. C 44.4 H 4.7 N 4.2.

3-(4-Chlorphenyl)-2,2-dimethyl-4-methoxycarbonyl-5-oxoisoxazolidinium-fluorsulfonat (**2f**)

¹H-NMR: δ = 3.30 (s br, COCH), 3.46 (s, 1 NMe), 3.88 (s, 1 NMe), 3.92 (s, OMe), 6.12 (s br, COCCH), 7.64 (mc, 4 arom. H).- C₁₃H₁₅ClFNO₇S (383.8) Ber. C 40.7 H 3.9 N 3.7 Gef. C 40.8 H 4.0 N 3.8.

2-Ethyl-2-methyl-5-oxo-3-phenylisoxazolidinium-tetrafluorborat (**3a**)

Unreine Mischung der Diastereomeren.- ¹H-NMR (nur einzelne Signale identifizierbar): δ = 1.16-ca. 1.5 (verdeckt durch Verunreinigungen; m, CMe), 3.0-3.3 (m, COCH₂), 3.76 (s, NMe), 5.92 (mc, COCCH), 7.60 (s, Ph).

3-(4-Chlorphenyl)-2-ethyl-2-methyl-5-oxoisoxazolidinium-tetrafluoroborat (3b)

Mischung der Diastereomeren.- $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.44$ (t br, $J = 7.0$ Hz, CMe des Hauptisomeren), 1.62 (t br, $J = 7.0$ Hz, CMe des Nebenisomeren), $2.9-4.2$ (m, NCH_2), $3.0-3.3$ (m, COCH_2), 3.78 (s, NMe), 5.96 (mc, COCCH), 7.58 (mc, 4 arom. H).- $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BClF}_4\text{NO}_2$ (327.5) Ber. C 44.0 H 4.6 N 4.3 Gef. C 43.8 H 4.7 N 4.4.

2-Ethyl-5-oxo-3-phenyl-2,4,4-trimethylisoxazolidinium-tetrafluoroborat (3c)

Sehr unreine Mischung der weitgehend zersetzten Diastereomere.

3-(4-Chlorphenyl)-2-ethyl-5-oxo-2,4,4-trimethylisoxazolidinium-tetrafluoroborat (3d)

Sehr unreine Mischung der weitgehend zersetzten Diastereomere.

2-Ethyl-4-methoxycarbonyl-2-methyl-5-oxo-3-phenylisoxazolidinium-tetrafluoroborat (3e)

Mischung der Diastereomeren.- $^1\text{H-NMR}$ (CMe-Signale teilweise verdeckt durch Verunreinigungen): $\delta = 1.41$ (t br, $J = 7$ Hz, CMe eines Isomeren), 1.59 (t br, $J = 7$ Hz, CMe eines Isomeren), $3.0-4.4$ (m, NCH_2), 3.32 (s br, COCH), 3.82 (s, NMe), 3.86 (s, OMe), 6.12 (s br, COCCH des Nebenisomeren), 6.22 (s br, COCCH des Hauptisomeren), 7.63 (s, Ph).- $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BF}_4\text{NO}_4\text{S}$ (351.1) Ber. C 47.9 H 5.2 N 4.0 Gef. C 47.5 H 5.2 N 4.0.

3-(4-Chlorphenyl)-2-ethyl-4-methoxycarbonyl-2-methyl-5-oxoisoxazolidinium-tetrafluoroborat (3f)

Mischung der Diastereomeren.- $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.46$ (t br, $J = 7.0$ Hz, CMe des Hauptisomeren), 1.64 (t br, $J = 7.0$ Hz, CMe des Nebenisomeren), $3.0-4.3$ (m, NCH_2), 3.38 (s br, COCH), 3.84 (s, NMe), 3.88 (s, OMe), 6.14 (s br, COCCH des Nebenisomeren), 6.24 (s br, COCCH des Hauptisomeren), 7.63 (mc, 4 arom. H).- $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BClF}_4\text{NO}_4$ (385.5) Ber. C 43.6 H 4.4 N 3.6 Gef. C 43.7 H 4.5 N 3.8.

Literaturzitate und Fußnoten

- 1 Isoxazolidin-Verbindungen, 10. Mitt.: J. Hoenicke, H. Steudle und H. Stamm, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 474 (1984).
- 2 H. Böhme und P. Backhaus, Liebigs Ann. Chem. 1975, 1952.
- 3 R. Huisgen und W. Kolbeck, Tetrahedron Lett. 1965, 783.
- 4 H. Volz und L. Ruchti, Liebigs Ann. Chem. 763, 184 (1972).
- 5 H. Stamm und J. Hoenicke, Liebigs Ann. Chem. 749, 146 (1971); H. Stamm und H. Steudle, Tetrahedron 35, 647 (1979).
- 6 H. Stamm und J. Hoenicke, Liebigs Ann. Chem. 748, 143 (1971); H. Stamm und H. Steudle, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 935 (1976).
- 7 H. Stamm in: Methodicum Chemicum, Hrsg. F. Korte, Band 6, S. 405, Hrsg. F. Zymalkowski, Thieme-Verlag, Stuttgart 1974.
- 8 H. Stamm und J. Hoenicke, Synthesis 1971, 145.

[Ph916]