

HANS-DIETRICH STACHEL

Über Keten-Derivate, IX¹⁾

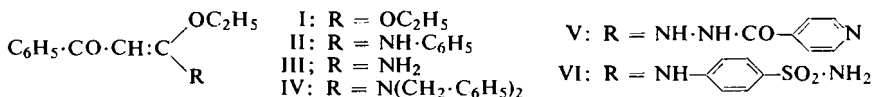
Die Darstellung von 3(5)-Amino-pyrazolen, 3-Amino-isoxazolen und Isoxazolonen-(3) aus Acylketen-Derivaten

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)
(Eingegangen am 19. Oktober 1962)

Benzoylketen-*O.N*-acetale lassen sich mit Hydrazinhydrat in 3(5)-Amino-pyrazole, mit Hydroxylamin in Derivate des bisher unbekanntes 3-Amino-5-phenyl-isoxazols überführen. In einem Fall wurde das Zwischenprodukt, Benzoyl-acetamidoxim (XI), isoliert. Benzoylketen-acetal (I) setzt sich mit Hydroxylamin zum Äthoxy-isoxazol XXV um; bei der Entalkylierung dieser Verbindung entsteht 5-Phenyl-isoxazol-(3) (XXVI).

Acylketen-acetale addieren Ammoniak und seine Derivate. Die dabei gebildeten Orthosäure-Verbindungen zerfallen unter Alkohol-Abspaltung zu Acylketen-*O.N*-acetalen. Mit einigen Aminen kann sich der Vorgang wiederholen; es entstehen dann Acylketen-*N.N*-acetale^{1,2)}.

Es interessierte der Versuch, Acylketen-acetale und -*O.N*-acetale mit solchen Aminen umzusetzen, die im Molekül noch weitere funktionelle Gruppen enthalten, insbesondere solche, die sich nach Art und Stellung zum Ringschluß eignen. Zu diesen Untersuchungen schienen Benzoylketen-acetal (I) und die daraus schon früher erhaltenen *O.N*-Acetale II—IV¹⁾ besonders geeignet zu sein. Einmal konnte man dabei mit kristallinen Reaktionsprodukten rechnen, zum andern bestand in dieser Reihe die größte Aussicht, auf bereits bekannte, leicht identifizierbare Verbindungen zu stoßen.



A. 3(5)-AMINO-PYRAZOLE

Das *O.N*-Acetal II wird durch Hydrazinhydrat glatt in das Pyrazol VII übergeführt. Entsprechend entsteht VIII aus dem *O.N*-Acetal III. Beide Pyrazole sind bereits beschrieben worden^{3,4)} bzw. 5).

Zur Herstellung von 3-Amino-pyrazolen sind prinzipiell mehrere Wege gangbar⁶⁾. Zur Synthese von 3-Monoalkylamino-pyrazolen kann man sich der Thioamide von Propiolsäure-

¹⁾ VIII. Mittel.: H.-D. STACHEL, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 296, 89 [1963].

²⁾ H.-D. STACHEL, Chem. Ber. 93, 1059 [1960] und 95, 2172 [1962].

³⁾ D. E. WORRALL, J. Amer. chem. Soc. 59, 933 [1937].

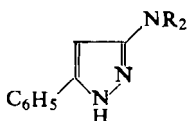
⁴⁾ S. HÜNIG und K. HÜBNER, Chem. Ber. 95, 937 [1962].

⁵⁾ O. SEIDEL, J. prakt. Chem. [2] 58, 129 [1898], und zwar S. 150.

⁶⁾ T. L. JACOBS in R. C. ELDERFIELD, Heterocyclic Compounds, Vol. V, S. 45, John Wiley & Sons, Inc., New York 1957.

Derivaten³⁾ oder von β -Ketosäure-enaminen⁴⁾ als Ausgangsstoffe bedienen. Eine größere Variationsbreite dürfte nur der zuletzt erwähnten Methode von S. HÜNIG und K. HÜBNER zukommen. Die Zugänglichkeit der Ausgangssubstanzen ist jedoch auf die *N*-monoalkylierten Thioamide beschränkt. Daher sind 3-Dialkylamino-pyrazole auf diesem Wege nicht erhältlich; ebenso wenig kommt zu ihrer Herstellung die Alkylierung der 3-Aminogruppe in Betracht, zumindest nicht ohne vorherige Substitution der Ring-Stickstoffe⁷⁾.

Es ist daher von Interesse, daß 3-Dialkylamino-pyrazole — genau wie die mono- und unsubstituierten Verbindungen — aus den entsprechenden Acylketen-*O,N*-acetalen erhalten werden können. Ein Beispiel dafür ist das aus dem *O,N*-Acetal IV leicht zu gewinnende Dibenzylamino-pyrazol IX. Es dürfte sich um eine allgemeine Reaktionsweise von Acylketen-*O,N*-acetalen handeln.



VII: $\text{NR}_2 = \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ (266, 210 $\text{m}\mu$)

VIII: $\text{NR}_2 = \text{NH}_2$ (254, 210 $\text{m}\mu$)

IX: $\text{NR}_2 = \text{N}(\text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5)_2$ (254, 211 $\text{m}\mu$)

X: $\text{NR}_2 = \text{NH} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{N}$ (256, 212 $\text{m}\mu$)

Das neu aus Isonicotinsäurehydrazid und I hergestellte *O,N*-Acetal V liefert bei der Umsetzung mit Hydrazin glatt das zu erwartende Pyrazol X. Als Hinweis auf den normalen Verlauf der Umsetzung ist das UV-Spektrum zu werten, das in Form und Maximum den Spektren der übrigen hergestellten Pyrazole gleicht. Die Maxima sind den Formeln — auch im folgenden⁸⁾ — in Klammern beigefügt; sie gelten, sofern nichts anderes angegeben ist, für die Messung in Äthanol.

B. 3-AMINO-ISOXAZOLE

Für die Einwirkung von Hydroxylamin auf Benzoylketen-Derivate lassen sich zwei Möglichkeiten des Umsetzungsverlaufs vorhersehen. Der erste Reaktionsschritt könnte im Angriff des Hydroxylamins entweder auf die Carbonylgruppe oder auf die *O,N*-Acetal-Gruppierung bestehen. Aus dem Primärprodukt — entweder Oxim oder *N,N*-Acetal — sollte in beiden Fällen durch Wasserabspaltung Ringschluß möglich sein. Man müßte dabei zu — isomeren — Amino-isoxazolen kommen.

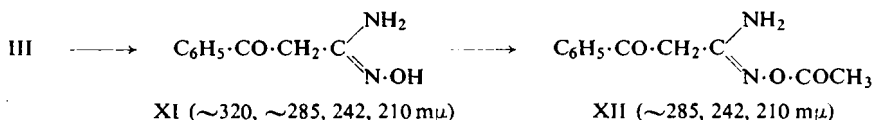
Am Beispiel des einfachsten Benzoylketen-*O,N*-acetals III läßt sich zeigen,⁹⁾ daß prinzipiell beide Reaktionswege verwirklicht werden können.

Setzt man III mit freiem Hydroxylamin in der Weise um, daß man die Reaktionsdauer möglichst kurz und den Überschuß an Hydroxylamin möglichst gering hält, so entsteht in ausgezeichneter Ausbeute und großer Reinheit eine neue, wohlkristallisierte Verbindung. Die Analyse entspricht dem Monohydrat eines Amino-isoxazols. Gegen das Vorliegen eines kristallwasserhaltigen Isoxazolamins sprechen indessen eine Reihe von Eigenschaften, so die leichte Löslichkeit in schwachen Alkalien wie Natriumcarbonatlösung oder Ammoniak, ferner die Reduktionswirkung gegenüber Silbernitrat, die intensive Eisen(III)-chlorid-Reaktion sowie das für Isoxazole ungewöhnliche UV-Spektrum mit breiten langwelligen Vorbanden bei 320 und 285 $\text{m}\mu$.

⁷⁾ A. MICHAELIS, Liebigs Ann. Chem. 339, 117 [1905].

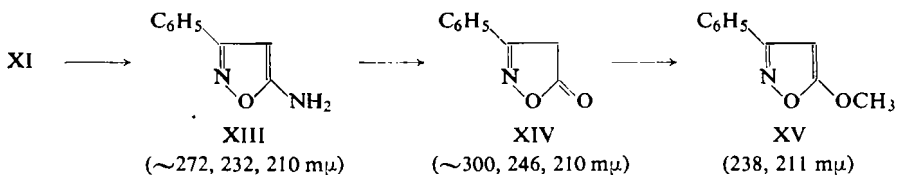
⁸⁾ Breite Vorbanden ($\epsilon < 4000$) sind durch \sim gekennzeichnet.

Das „Kristallwasser“ ist durch Erhitzen im Ölpumpenvakuum auf 80° nicht zu entfernen. Alle Eigenschaften deuten darauf, daß Benzoyl-acetamidoxim (XI) vorliegt.



Die Bildung von XI entspricht der allgemeinen Synthese von Amidoximen aus Imidsäureestern und Hydroxylamin. Erstaunlich ist allerdings die geringe Neigung, unter Wasserabspaltung zu cyclisieren. Selbst bei der Behandlung von XI mit Acetanhydrid wird offenbar keine cyclische Verbindung gebildet, sondern es entsteht, wie bei Amidoximen üblich⁹⁾, die Monoacetyl-Verbindung (XII). Dies geht aus den Spektren hervor. Das UV-Spektrum von XII ähnelt dem des Amidoxims XI, das IR-Spektrum zeigt eine deutliche Esterbande bei 1735/cm (5.77 μ) (KBr). Dasselbe *O*-Acetat (XII) entsteht auch bei der Einwirkung von Keten auf XI. Amidoxime von β -Ketosäuren wie XI scheinen bisher noch nicht beschrieben worden zu sein⁹⁾.

XI wird nicht erhalten, wenn man das *O,N*-Acetal III längere Zeit mit überschüssigem Hydroxylamin erhitzt. Man erhält als Reaktionsprodukt dann ein gelbes Öl, das erst bei längerem Stehenlassen mit verd. Salzsäure durchkristallisiert. Die Analyse weist auf das Vorliegen eines Phenyl-isoxazolons hin. Im IR-Spektrum findet man eine sehr kurzwellige Carbonylbande bei 1800/cm (5.56 μ) (KBr), die an das Isoxazolone-(5) XIV, eine Verbindung mit Lactoncharakter¹⁰⁾, denken läßt.



Da XIV bekannt ist^{11,12)}, läßt sich die Vermutung an Hand der IR-¹³⁾ und UV-Spektren der Vergleichssubstanz leicht erhärten. Schließlich erweist sich die Identität der fraglichen Verbindung mit XIV auch im Misch-Schmp. der mittels Diazomethan leicht erhältlichen Methylderivate.

Die Diazomethan-Methylierung von XIV ist bereits beschrieben worden¹⁴⁾. Während die Autoren 2 Isomere fanden, erhielt ich nur ein einziges Reaktionsprodukt. Es muß sich dabei um die Methoxy-Verbindung XV handeln, weil im IR-Spektrum keine Lactonbande — wie in XIV — auftritt.

⁹⁾ F. ELROY und R. LENAERS, Chem. Reviews 62, 155 [1962].

¹⁰⁾ Die Tautomerieverhältnisse von Isoxazolonen-(5) untersuchten kürzlich A. R. KATRITZKY, S. ÖKSNE und A. J. BOULTON, Tetrahedron [London] 18, 777 [1962].

¹¹⁾ L. CLAISEN und W. ZEDEL, Ber. dtsh. chem. Ges. 24, 140 [1891]; A. HANTZSCH, ebenda 24, 502 [1891].

¹²⁾ A. OBRÉGIA, Liebigs Ann. Chem. 266, 324 [1891], und zwar S. 331 und 334; P. S. BURNS, J. prakt. Chem. [2] 47, 105 [1893], und zwar S. 123—125.

¹³⁾ C. L. ANGYAL und R. J. W. LEFÈVRE, J. chem. Soc. [London] 1953, 2181.

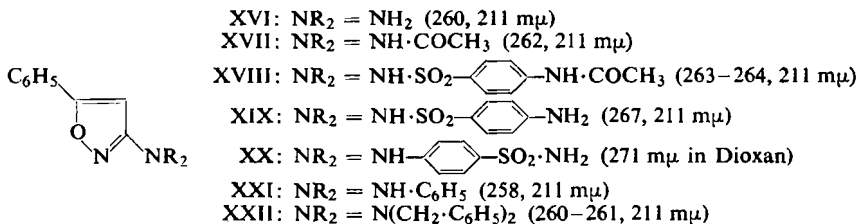
¹⁴⁾ E. OLIVERI-MANDALA und A. COPPOLA, Atti Reale Acad. naz. Lincei, Rend. [5] 20 I, 248 [1911]; ref. C. 1911 I, 1366.

Man wird die Bildung des Isoxazolons-(5) (XIV) so deuten müssen, daß das Amidoxim (XI) mit überschüssigem Hydroxylamin zunächst ein Oxim bildet und dieses dann unter Abspaltung einer Molekel Hydroxylamin zum 5-Amino-isoxazol XIII cyclisiert. Das bereits bekannte Amin hydrolysiert außerordentlich leicht zu XIV¹²⁾.

Der direkte Ringschluß des Amidoxims XI, der zum isomeren 3-Amino-isoxazol XVI führen müßte, findet unter den Reaktionsbedingungen, also in Anwesenheit überschüssiger Base, offenbar nicht statt. Dagegen gelingt diese Cyclisierung des Amidoxims durch Erhitzen mit starker Salzsäure. Die neue Verbindung wird durch die Analyse als Phenyl-amino-isoxazol ausgewiesen. Sie unterscheidet sich von dem schon erwähnten Amino-isoxazol XIII im Schmp., in den Spektren sowie in chemischer Hinsicht durch ihre Hydrolysenbeständigkeit. Es handelt sich demnach um das bisher unbekannte 3-Amino-5-phenyl-isoxazol (XVI).

Von den Eigenschaften des 3-Amino-isoxazols XVI ist die schwache Basizität hervorzuheben. Obwohl man es als cyclisches Amidin ansehen kann, hydrolysieren die Salze außerordentlich leicht. Noch aus der Lösung in etwa 20-proz. warmer Schwefelsäure kristallisiert beim Erkalten die freie Base aus. Bei der Titration in Eisessig verbraucht XVI bei schleppendem Umschlag etwa 1 Äquivalent Perchlorsäure.

XVI läßt sich leicht zu XVII acetylieren. Mit *p*-Acetamino-benzolsulfochlorid erhält man das Sulfonamid XVIII, das sich in üblicher Weise zu XIX entacetylieren läßt.



Auf analogem Wege wie XVI können *N*-alkylierte 3-Amino-isoxazole aus den entsprechenden Acylketen-*O,N*-acetalen hergestellt werden. So erhält man aus dem neuen *O,N*-Acetal VI das Isoxazol XX, das dem Sulfonamid XIX isomer ist. Das *O,N*-Acetal IV liefert die Dibenzylamino-Verbindung XXII. II läßt sich in das Isoxazol XXI überführen, das als einziges der hier angeführten 3-Amino-isoxazole schon von anderer Seite beschrieben worden ist³⁾. Die *N*-alkylierten Amino-isoxazole entstehen direkt, ohne daß die intermediären Amidoxime isoliert werden können. Die unterschiedliche Stabilität dieser Amidoxime im Vergleich zu XI hat vermutlich räumliche Gründe.

Im Hinblick auf die Tautomeriemöglichkeit von 3-Amino-isoxazolen sind die UV-Spektren der neuen Verbindungen von Interesse. Man findet einen gleichartigen Kurvenverlauf und fast identische Maxima bei der unsubstituierten Verbindung XVI, deren Acetyl-Derivat XVII sowie der Dialkylamino-Verbindung XXII. Das läßt den Schluß zu, daß die tautomere Imino-Form praktisch nicht vorkommt. Zu der gleichen Ansicht gelangten kürzlich A. J. BOULTON und A. R. KATRITZKY auf Grund anderer Messungen¹⁵⁾.

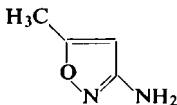
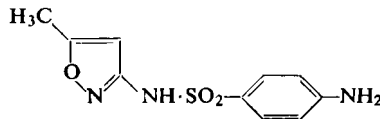
¹⁵⁾ Tetrahedron [London] 12, 51 [1961].

Nach diesen Erfahrungen bedarf die früher vertretene gegenteilige Ansicht¹⁶⁾ der Korrektur. Dies dürfte umso leichter fallen, als die Begründung der früheren Auffassung auf einer einzigen Beobachtung beruhte, der unbewiesenen, angeblich leichten Hydrolyse eines 3-Amino-isoxazols zum Isoxazolone(3)¹⁷⁾. Die Erfahrungen beim Amino-isoxazol XVI zeigen gerade im Gegenteil eine weitgehende Unempfindlichkeit gegen Säure.

Bei den Sulfonamido-Isoxazolen (XVIII–XX) liegen die Absorptionsmaxima etwas längerwellig als bei den einfachen Isoxazolaminen. Die Verschiebung kommt offenbar durch Überlagerung der Maxima des Phenyl-isoxazol- und des Sulfanilamid-Chromophors zustande. Von Sulfanilamiden ist aus früheren Messungen bekannt, daß die Absorptionsmaxima um 260 m μ liegen¹⁸⁾. Zum Vergleich besonders geeignet ist in diesem Fall die Substanz XXIV. Ihr Maximum bei 270–271 m μ ist offenbar allein dem Sulfonamid-Chromophor zuzuschreiben. Eine Überlagerung durch die Absorption des Isoxazol-Anteils ist hier nicht zu befürchten, wie sich beim Hinzuziehen des zugrundeliegenden Isoxazolamins XXIII ergibt.

Die geschilderte Synthesemöglichkeit von 3-Amino-isoxazolen dürfte nicht auf die phenylsubstituierten Verbindungen beschränkt sein. Nach den Vorversuchen ist anzunehmen, daß die Synthese im Rahmen der Zugänglichkeit von Acylketen-*O,N*-acetalen allgemeine Bedeutung hat. Der erleichterte Zugang zu 3-Amino-isoxazolen ist von Interesse, weil bisher nur wenige Vertreter dieser Verbindungsklasse beschrieben worden sind.

3-Dialkylamino-isoxazole scheinen bisher noch nicht bekannt gewesen zu sein. *N*-monoalkylierte Derivate dagegen sind nach der Methode von D. E. WORRALL¹⁹⁾ über die Thioamide von Propiolsäuren und β -Ketosäuren zugänglich. Von unsubstituierten 3-Amino-isoxazolen schließlich ist m. W. außer dem Stammkörper²⁰⁾ nur noch ein weiterer Vertreter beschrieben, XXIII, hergestellt durch Lossen-Abbau aus der entsprechenden Isoxazol-carbonsäure(3)^{17,21)}. Die XXIII analoge 5-Äthyl-Verbindung wurde in der Literatur ohne Vermerk über ihre Synthese erwähnt¹⁵⁾.

XXIII (~230, 211 m μ)XXIV Sulfamethoxazol (Gantanol®²²⁾)
(270–271, 211 m μ)

¹⁶⁾ R. A. BARNES in R. C. ELDERFIELD, *Heterocyclic Compounds*, Vol. V, S. 472, John Wiley & Sons, Inc., New York 1957.

¹⁷⁾ M. FRERI, *Gazz. chim. ital.* **62**, 457 [1932].

¹⁸⁾ H. BÖHME und J. WAGNER, *Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges.* **280/52**, 255 [1942]; J. M. VANDENBELT und L. DOUB, *J. Amer. chem. Soc.* **66**, 1633 [1944].

¹⁹⁾ J. Amer. chem. Soc. **42**, 1055 [1920]; D. E. WORRALL und E. LAVIN, ebenda **61**, 104 [1939].

²⁰⁾ A. QUILICO, *Gazz. chim. ital.* **61**, 970 [1931]; A. QUILICO und M. SIMONETTA, ebenda **76**, 255 [1946].

²¹⁾ H. KANO und K. OGATA, *Ann. Rept. Shionogi Research Lab.* **7**, 1 [1957]; ref. C. A. **51**, 17889 [1957].

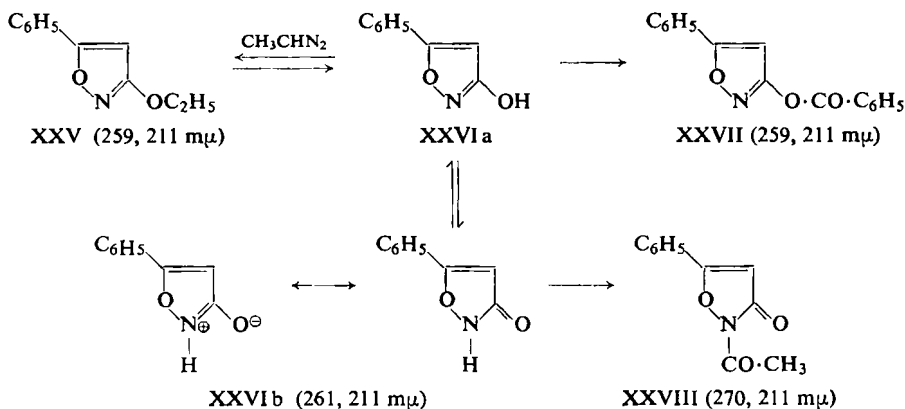
²²⁾ Hersteller: Deutsche Hoffmann-La Roche AG, Grenzach. Der Firma danke ich für die Überlassung von Substanzproben.

Im Gegensatz zu den bisher dürftigen Kenntnissen über Verbindungen der 3-Amino-isoxazol-Reihe kommt diesem Typ neuerdings besonderes Interesse zu. Das Isoxazolsulfonamid XXIV, ein Analogon des oben beschriebenen XIX, hat sich als Chemotherapeutikum mit sehr interessanten Wirkungen erwiesen²³⁾.

C. ISOXAZOLON-(3)-DERIVATE

Die Herstellbarkeit von 3-Amino-isoxazolon aus Acylketen-*O,N*-acetalen veranlaßte Versuche zur Gewinnung von 3-Äthoxy-5-phenyl-isoxazol (XXV) auf analogem Wege.

In der Tat erhält man die gewünschte Verbindung glatt aus Benzoylketen-acetal (I) und freiem Hydroxylamin. XXV ist eine kristalline Verbindung von hoher Hydrolysenbeständigkeit. Beim Versuch der Entalkylierung mittels Natriumjodid/Eisessig²⁴⁾ gewinnt man XXV größtenteils unverändert wieder. Die Spaltung zum Isoxazolon-(3) XXVI gelingt jedoch bei mehrstündigem Erhitzen mit Bromwasserstoff in Eisessig/Wasser. XXVI ist von anderen Ausgangsubstanzen aus vor kurzem auch von A. QUILICO und Mitarbb. erhalten worden²⁵⁾. Die dortigen Angaben über den Schmp. und die Spektren decken sich im wesentlichen mit den eigenen Befunden.



Isoxazolone-(3) galten bis vor kurzem als nicht bekannt²⁶⁾. 1961 erkannten A. R. KATRITZKY und S. ÖKSNE²⁷⁾, daß Verbindungen dieses Typs bei der schon lange bekannten Umsetzung von β -Ketoestern mit Hydroxylamin¹¹⁾ entstehen können. Einige der auf diesem Wege hergestellten Verbindungen mögen daher irrtümlich als Isoxazolone-(5) bezeichnet worden sein. Mit Sicherheit nachgewiesen wurde ein solcher Irrtum bisher allerdings nur in einem Falle²⁷⁾. — 5-Amino-isoxazolone-(3) stellten kürzlich L. BAUER und C. N. V. NAMBURY her²⁸⁾.

Das verfügbare Tatsachenmaterial gibt noch kein klares Bild von den Tautomerieverhältnissen bei Isoxazolonen-(3). Das IR-Spektrum von XXVI enthält, worauf schon hingewiesen

23) M. RENTSCH, Dtsch. med. Wschr. **87**, 491 [1962].

24) T. L. V. ULBRICHT, J. chem. Soc. [London] **1961**, 3345.

25) P. BRAVO, G. GAUDIANO, A. QUILICO und A. RICCA, Gazz. chim. ital. **91**, 47 [1961].

26) R. A. BARNES in R. C. ELDERFIELD, Heterocyclic Compounds, Vol. V, S.474, John Wiley & Sons, Inc., New York 1957.

27) Proc. chem. Soc. [London] **1961**, 387.

28) J. org. Chemistry **26**, 4917 [1961].

worden ist²⁵⁾, keine γ -Lactambande; es ähnelt dem Spektrum der Äthoxy-Verbindung XXV. Sehr ähnlich liegen auch die UV-Absorptionsmaxima der beiden Verbindungen, so daß der Schluß naheliegt, daß man es nur mit der Enolform (XXVIa) des 5-Phenyl-isoxazolons-(3) zu tun hat.

Weniger eindeutig sind die übrigen Befunde. Eisen(III)-chlorid gibt mit XXVI nur eine schwache, rotbraune Färbung. Mit Diazoalkanen entstehen *O*-Alkyl-Verbindungen, wie sich an Hand der Bildung von XXV aus dem Isoxazolone und Diazoäthan leicht nachweisen läßt. Daß eine derartige Reaktionsweise nicht als Beweis für das ausschließliche oder auch nur überwiegende Vorliegen der OH-Form (wie XXVIa) angesehen werden kann, ist ganz allgemein von F. ARNDT²⁹⁾ dargelegt worden. Bei der Einwirkung von Benzoylchlorid/Pyridin auf XXVI erhält man die Benzoyloxy-Verbindung XXVII. Ihre Konstitution geht aus den Eigenschaften sowie besonders aus der scharfen IR-Bande bei 1753/cm (5.71 μ) (KBr) hervor, die als Vinylester-Bande gedeutet werden kann.

Die entsprechende Acetoxy-Verbindung sollte bei etwas höheren Wellenzahlen absorbieren. Bei der Acetylierung von XXVI mit Acetanhydrid oder mit Keten erhält man jedoch ein Acetyl-Derivat, dessen IR-Spektrum abweichend von dieser Erwartung eine Absorption bei kleineren Wellenzahlen, nämlich eine aufgespaltene Bande bei 1715 und 1705/cm bzw. 5.83 und 5.87 μ (KBr), zeigt. Dies läßt darauf schließen, daß keine *O*-, sondern eine *N*-Acetyl-Verbindung (XXVIII) vorliegt; die beobachteten Absorptionen dürften von dem Lactamcarbonyl und dem Seitenkettencarbonyl herrühren. Ausschließen kann man die Möglichkeit, daß es sich um eine *C*-Acetyl-Verbindung handelt. Eine Substitution in 4-Stellung von XXVI wäre zwar denkbar als Parallele zu einer entsprechenden Reaktion in der Pyrazolon-(5)-Reihe³⁰⁾. Dagegen spricht aber die Unlöslichkeit in Alkalicarbonat und die Indifferenz gegen Diazomethan. Außerdem sollte man für ein 4-Acetyl-Derivat von XXVI eine Enolchelat-Struktur erwarten; diese ist dem IR-Spektrum nach ausgeschlossen.

Von Interesse ist, wie sich die strukturelle Verschiedenheit der Acetylierungsprodukte im UV-Spektrum auswirkt. Das langwellige Maximum der *O*-Acyl-Verbindung (XXVII) liegt, wie das der *O*-Alkyl-Verbindung (XXV) bei 259 $m\mu$, während die *N*-Acyl-Verbindung bei 270 $m\mu$ absorbiert. Der spektrale Unterschied ist also recht gering. Angesichts dessen muß der Wert der UV-Spektren zur Lösung des Tautomerieproblems bei Isoxazolonen-(3) zweifelhaft erscheinen.

Das chemische Verhalten von 5-Phenyl-isoxazolone-(3) (XXVI) wird demnach durch die Formulierung als Enol (XXVIa) nur unvollständig zum Ausdruck gebracht. Offenbar spielt die tautomere NH-Form (XXVIb) eine Rolle.

Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE verdanke ich die finanzielle Förderung der Arbeit.

²⁹⁾ Angew. Chem. 61, 397 [1949].

³⁰⁾ F. STOLZ, J. prakt. Chem. [2] 55, 145 [1897], u. zw. S. 154.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*)

Benzoylketen-O-äthyl-N-[isonicotinoyl-amino]-O.N-acetal (V): 0.68 g (5 mMol) *Isonicotinsäurehydrazid*, heiß in der notwendigen Menge Äthanol gelöst, werden mit 1.10 g (5 mMol) frisch bereitetem *Benzoylketen-acetal (I)*¹⁾ versetzt. Am andern Morgen wird das Lösungsmittel bei Raumtemperatur verdampft und der ölige Rückstand durch Anreiben mit Petroläther zur Kristallisation gebracht. Das Rohprodukt (1.5 g) kann aus reichlich Dipropyläther unter Zusatz von etwas Äthanol umkristallisiert werden. Voluminöse farblose Nadeln vom Schmp. 104–105°. Braungüne FeCl₃-Reaktion.

C₁₇H₁₇N₃O₃ (311.3) Ber. C 65.58 H 5.50 N 13.50 Gef. C 65.39 H 5.56 N 13.26

Benzoylketen-O-äthyl-N-[p-aminosulfonyl-phenyl]-O.N-acetal (VI): 0.43 g (2.5 mMol) *Sulfanilamid*, heiß in 4 ccm Aceton gelöst, werden mit 0.55 g (2.5 mMol) *Benzoylketen-acetal (I)* versetzt. Nach Aufkochen, 1-stdg. Stehenlassen und Abdampfen des Lösungsmittels bei Raumtemperatur erhält man ein gelbliches Kristallinat, das mit Äthanol gewaschen wird (0.6 g). Aus Eisessig fast farblose Kristalle, die sich bei 215–220° zersetzen.

C₁₇H₁₈N₂O₄S (346.4) Ber. C 58.94 H 5.24 N 8.09 S 9.25
Gef. C 58.75 H 5.39 N 8.28 S 9.23

3-Anilino-5-phenyl-pyrazol (VII): *Benzoylketen-O-äthyl-N-phenyl-O.N-acetal (II)*¹⁾ wird mit überschüss. *Hydrazinhydrat* in Äthanol 1 Min. lang gekocht. Auf Zusatz von etwas Wasser erhält man farblose Kristalle. Schmp. 153–154° (Lit.^{3,4)}: 151–153.5°).

C₁₅H₁₃N₃ (235.3) Ber. C 76.57 H 5.57 N 17.86 Gef. C 76.32 H 5.60 N 18.04

3-Amino-5-phenyl-pyrazol (VIII): Entsprechend VII aus *Benzoylketen-O-äthyl-O.N-acetal (III)*¹⁾ und *Hydrazinhydrat*. Schmp. 125–126° (Lit.⁵⁾: 125°) nach zweimaligem Umkristallisieren aus Dipropyläther/Essigester. Der Misch-Schmp. ist ohne Depression.

3-Dibenzylamino-5-phenyl-pyrazol (IX): Aus *Benzoylketen-O-äthyl-N.N-dibenzyl-O.N-acetal (IV)*¹⁾ und *Hydrazinhydrat* in Äthanol. Man verdampft das Lösungsmittel und saugt den Rückstand mit Wasser ab. Schmp. 156.5–157.5° (aus Methanol).

C₂₃H₂₁N₃ (339.4) Ber. C 81.38 H 6.24 N 12.38 Gef. C 81.00 H 6.41 N 12.38

3-[β-Isonicotinoyl-hydrazino]-5-phenyl-pyrazol (X): Aus dem *Benzoylketen-O.N-acetal V* und *Hydrazinhydrat* in Äthanol. Beim Erhitzen scheidet sich das Produkt in reiner Form ab. Schwerlöslich in Äthanol, löslich in Eisessig, Dimethylformamid, Pyridin. Zers. bei 260–265°.

C₁₅H₁₃N₅O (279.3) Ber. C 64.50 H 4.69 N 25.08 Gef. C 64.26 H 4.73 N 24.68

Benzoylessigsäure-amidoxim (XI): 3.6 g *Benzoylketen-O-äthyl-O.N-acetal (III)*¹⁾ werden mit 7.5 ccm 15-proz. *Hydroxylamin*-Lösung in Äthanol genau 10 Min. unter leichtem Rückfluß gekocht. Beim freiwilligen Verdunsten des Flüchtigten erhält man ein Rohkristallinat, das mit wenig Äther gewaschen wird (3.4 g). Aus etwa 4 ccm Methanol erhält man 2.4 g farblose Nadeln, die eine braunrote FeCl₃-Reaktion geben und bei 135–137° unter Zers. schmelzen.

C₉H₁₀N₂O₂ (178.2) Ber. C 60.66 H 5.66 N 15.72 Gef. C 60.47 H 5.77 N 15.88

Benzoylessigsäure-O-acetyl-amidoxim (XII): Aus der vorstehenden Verbindung XI a) durch Lösen in heißem *Acetanhydrid* und Waschen der beim Erkalten ausfallenden Kristalle mit Äther, b) durch Einleiten von *Keten* im Überschuß in die Suspension in Methylenchlorid, Verdunsten der Lösung, Trocknen der hinterbleibenden schmierigen Kristalle auf dem Toneller und Umkristallisieren aus Äthanol. Schmp. 130–133° (Zers.). Braune FeCl₃-Reaktion.

C₁₁H₁₂N₂O₃ (220.2) Ber. C 59.98 H 5.49 N 12.72 Gef. C 60.13 H 5.65 N 12.60

*) Schmpp. im Linström-Apparat.

3-Phenyl-isoxazol-5 (XIV): Kocht man III¹¹) mit dem 5fachen Vol. 30-proz. *Hydroxylamin*-Lösung in Äthanol 30 Min. lang, so hinterbleibt beim anschließenden Verdampfen des Flüchtigen bei Raumtemperatur ein gelbes Öl. Nach dem Anrühren mit verd. Salzsäure scheiden sich blaßgelbe Kristalle ab, die sich um 148° zersetzen (Lit.¹¹): 143–148°).

C₉H₇NO₂ (161.2) Ber. C 67.07 H 4.38 N 8.69 Gef. C 66.80 H 4.29 N 8.75

3-Phenyl-5-methoxy-isoxazol (XV) entsteht beim Eintragen der vorstehend beschriebenen Verbindung (XIV) in äther. *Diazomethan*-Lösung. Aus Methanol erhält man gelbliche Kristalle, die durch Sublimation bei 70°/0.01 Torr farblos erhalten werden. Nadeln vom Schmp. 77° (Lit.¹⁴): 70°). Im Misch-Schmp. mit einer Substanzprobe, die aus authent. XIV¹¹) hergestellt wurde, keine Depression.

C₁₀H₉NO₂ (175.2) Ber. C 68.56 H 5.18 Gef. C 68.77 H 5.30

3-Amino-5-phenyl-isoxazol (XVI): 1.0 g *Benzoylessigsäure-amidoxim* (XI) werden durch Kochen in etwa 20 ccm konz. *Salzsäure* gelöst. Man engt auf dem Wasserbad auf etwa 4 ccm ein und verdünnt mit Wasser. Der farblose, kristalline Niederschlag (0.85 g) wird aus 40-proz. Äthanol umkristallisiert. 0.7 g grobe Nadeln vom Schmp. 136–137°. Sublimiert bei 120°/0.01 Torr.

C₉H₈N₂O (160.2) Ber. C 67.49 H 5.03 N 17.49 Gef. C 67.38 H 5.11 N 17.30

3-Acetamino-5-phenyl-isoxazol (XVII): Aus XVI durch Lösen in *Acetanhydrid*. Es scheiden sich langsam farblose Nadeln ab, die mit Äther gewaschen werden. Schmp. 205–207°.

C₁₁H₁₀N₂O₂ (202.2) Ber. C 65.33 H 4.98 N 13.86 Gef. C 65.29 H 5.30 N 13.84

3-[p-Acetamino-benzolsulfonylamino]-5-phenyl-isoxazol (XVIII): 0.5 g XVI in 5 ccm trockenem Pyridin werden unter Wasserkühlung mit einem geringen Überschuß an *p-Acetamino-benzolsulfochlorid* (0.85 g) versetzt. Nach 2stdg. Stehenlassen wird die rötliche Lösung in überschüss., verd. Salzsäure gegossen. Man erhält eine schwach gefärbte Fällung, die noch feucht aus Methanol umkristallisiert werden kann. 0.35 g grobe, farblose Kristalle. Weitere Substanz aus der Mutterlauge. Zers. um 225°.

C₁₇H₁₅N₃O₄S (357.4) Ber. C 57.13 H 4.23 N 11.76 S 8.97
Gef. C 57.09 H 4.29 N 11.63 S 8.79

3-[p-Amino-benzolsulfonylamino]-5-phenyl-isoxazol (XIX): 0.5 g XVIII werden mit 20 ccm 20-proz. *Salzsäure* 1/2 Stde. unter Rückfluß gekocht. Die gelbliche Lösung wird kalt filtriert, mit Wasser verdünnt und, ungeachtet einer beginnenden Fällung, mit reichlich Natriumacetatlösung versetzt. Der Niederschlag (0.3 g) wird aus Methanol umkristallisiert. Die farblosen Kristalle schmelzen nach vorheriger Bräunung bei 208–210° unter teilweiser Zers.

C₁₅H₁₃N₃O₃S (315.3) Ber. C 57.13 H 4.15 N 13.32 S 10.17
Gef. C 57.28 H 4.17 N 13.39 S 9.95

3-[p-Aminosulfonyl-anilino]-5-phenyl-isoxazol (XX): 0.6 g des *Benzoylketen-O-N-acetals* VI wird mit einigen ccm 30-proz. *Hydroxylamin*-Lösung in Äthanol 75 Min. unter Rückfluß gekocht. Schon vor der vollständigen Lösung beginnt die Abscheidung neuer, farbloser Kristalle (0.3 g), die aus Eisessig umkristallisiert werden. Zers. bei 250–255°.

C₁₅H₁₃N₃O₃S (315.3) Ber. C 57.13 H 4.15 N 13.32 S 10.17
Gef. C 56.95 H 4.17 N 13.18 S 9.82

3-Anilino-5-phenyl-isoxazol (XXI): 0.6 g *Benzoylketen-O-äthyl-N-phenyl-O-N-acetal* (II)¹¹) werden mit 2.5 ccm 30-proz. *Hydroxylamin*-Lösung in Äthanol 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Auf Zusatz von Wasser erhält man 0.35 g Rohprodukt, das durch Lösen in heißem

Eisessig und Zusatz von Wasser bis zur Trübung umkristallisiert wird. Schmp. 145—146° (Lit.³⁾: 142—143°).

$C_{15}H_{12}N_2O$ (236.3) Ber. C 76.25 H 5.12 N 11.86 Gef. C 76.05 H 5.33 N 12.03

3-Dibenzylamino-5-phenyl-isoxazol (XXII): Man kocht 0.5 g *Benzoylketen-O-äthyl-N.N-dibenzyl-O.N-acetal* (IV)¹⁾ mit einigen ccm 30-proz. *Hydroxylamin*-Lösung in Äthanol 10 Min. unter Rückfluß. Die erhaltene Lösung dampft man bei Raumtemperatur ein, den meist öligen Rückstand nimmt man in 5 ccm Äthanol/Eisessig (1:1) auf und versetzt heiß mit Wasser. 0.4 g farblose Kristalle vom Schmp. 112—113° (aus Äthanol).

$C_{23}H_{20}N_2O$ (340.4) Ber. C 81.15 H 5.92 N 8.23 Gef. C 80.87 H 5.95 N 8.45

3-Äthoxy-5-phenyl-isoxazol (XXV): 3.5 g *Benzoylketen-diäthylacetal* (I)¹⁾ werden mit 15 ccm etwa 15-proz. *Hydroxylamin*-Lösung in Äthanol 1 Min. lang gekocht und 2 Stdn. stehen gelassen. Dann verdünnt man bis zur Vollständigkeit der öligen Ausscheidung mit Wasser und säuert sofort mit konz. Salzsäure an. Im Eisbad erhält man gelbe Kristalle, die auf dem Tonteller getrocknet werden (2.7 g). Zur Analyse wurde aus Methanol unter Tiefkühlung umkristallisiert. Schmp. 38—40°.

$C_{11}H_{11}NO_2$ (189.2) Ber. C 69.82 H 5.86 N 7.40 Gef. C 70.09 H 5.79 N 7.54

5-Phenyl-isoxazol-(3) (XXVI): 2.5 g rohes XXV werden mit 7.5 ccm azeotroper *Bromwasserstoffsäure* und 7.5 ccm etwa 40-proz. *Bromwasserstoff/Eisessig*-Lösung 8 Stdn. auf 80° erhitzt. Anschließend fällt man durch reichlichen Wasserzusatz das Rohprodukt aus (2.0 g) und kristallisiert aus Methanol um (1.5 g). Ein völlig farbloses Produkt ist oft nur durch Sublimation bei 150°/0.1 Torr zu erhalten. Farblose Blättchen vom Schmp. 167—168° (Lit.²⁵⁾: 163—164°).

$C_9H_7NO_2$ (161.2) Ber. C 67.07 H 4.38 N 8.69 Gef. C 67.20 H 4.48 N 8.64

3-Benzoyloxy-5-phenyl-isoxazol (XXVII): 0.25 g XXVI werden in Pyridinlösung mit überschüss. *Benzoylchlorid* versetzt. Nach 1/2 Stde. fällt man mit Wasser; die ölige Abscheidung erstarrt beim Rühren bräunlich (0.4 g). Leichtlöslich in Äther. Farblose Kristalle vom Schmp. 106—107° (aus Methanol).

$C_{16}H_{11}NO_3$ (265.3) Ber. C 72.44 H 4.18 N 5.28 Gef. C 72.41 H 4.30 N 5.48

2-Acetyl-5-phenyl-isoxazol-(3) (XXVIII): Aus XXVI, heiß gelöst in der 5fachen Menge Acetanhydrid, erhält man beim Erkalten farblose, grobe Nadeln. Das selbe Produkt entsteht beim Einleiten von *Keten* in eine Lösung von XXVI in Methylenechlorid. Schwerlöslich in Äther, mäßig löslich in Äthanol. Schmp. 131—132° (aus Acetanhydrid oder Äthanol).

$C_{11}H_9NO_3$ (203.2) Ber. C 65.02 H 4.47 N 6.89 Gef. C 64.86 H 4.51 N 6.95