

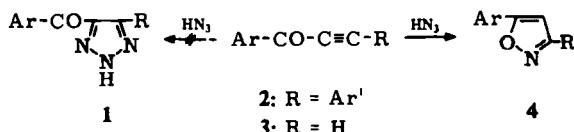
ULRICH TÜRCK und HANS BEHRINGER

Zur Reaktion von Acetylenen mit Stickstoffwasserstoffsäure. Isoxazole aus Acetylenketonen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München
(Eingegangen am 9. März 1965)

Aus Acetylenketonen der Konstitution **2** erhält man mit Stickstoffwasserstoffsäure keine Triazole **1**, sondern unter Freisetzung von Stickstoff Isoxazole vom Typ **4**. [*p*-Methoxy-benzoyl]-acetylen gibt daneben noch *trans*-2-[*p*-Methoxy-benzoyl]-vinylazid (**5**).

Die bekannte Synthese von 1,2,3-Triazolen durch Anlagerung von Stickstoffwasserstoffsäure an Acetylene lässt sich auch mit Acetylen-aldehyden (Propinal, Phenyl-propinal, Acetylen-dialdehyd)¹⁻³⁾ durchführen. Wir fanden, daß sie jedoch *nicht* auf Arylacetylen-ketone vom Typ **2** übertragbar ist; auch [*p*-Methoxy-benzoyl]-acetylen lieferte nicht das erwartete 1,2,3-Triazol **1** (Ar = (*p*)CH₃O—C₆H₄, R = H). Vielmehr erhielten wir aus den Acetylenketonen der Tab. bei Raumtemperatur in glatter Reaktion die entsprechenden 3,5-Diaryl-isoxazole **4**.



Isoxazole aus Acetylenketonen und Stickstoffwasserstoffsäure

Ar	Acetylenketon (2)	R	-isoxazol (4)	% Ausb.
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅		3,5-Diphenyl-	67
(<i>p</i>)CH ₃ O—C ₆ H ₄	C ₆ H ₅		3-Phenyl-5-[<i>p</i> -methoxy-phenyl]-	52
C ₆ H ₅	(<i>p</i>)CH ₃ O—C ₆ H ₄		5-Phenyl-3-[<i>p</i> -methoxy-phenyl]-	60—66
(<i>p</i>)NO ₂ —C ₆ H ₄	C ₆ H ₅		3-Phenyl-5-[<i>p</i> -nitro-phenyl]-	~62
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ —CO		5-Phenyl-3-benzoyl-	76
(<i>p</i>)CH ₃ O—C ₆ H ₄	H		5-[<i>p</i> -Methoxy-phenyl]- (+ 2-[<i>p</i> -Methoxy-benzoyl]- vinylazid)	45 (32)

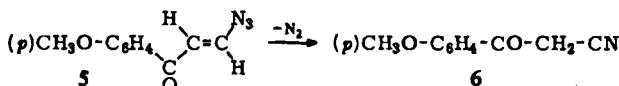
Aus **3** (Ar = (*p*)CH₃O—C₆H₄) entstand neben dem entsprechenden Isoxazol **4** noch 2-[*p*-Methoxy-benzoyl]-vinylazid (**5**), dem wir die *trans*-Konfiguration zuschreiben. Eine Azidbande im IR-Spektrum bei 2140/cm und im PMR-Spektrum zwei

¹⁾ R. Hüttel, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1680 (1941).

²⁾ J. C. Sheehan und C. A. Robinson, J. Amer. chem. Soc. **73**, 1207 (1951).

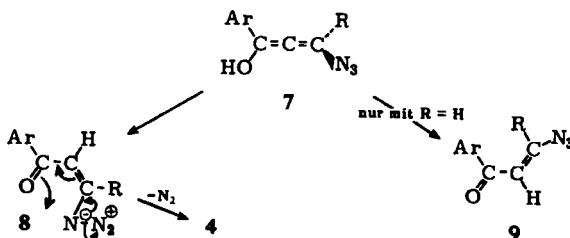
³⁾ K. Henkel und F. Weygand, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 812 (1943).

Dubletts mit den Schwerpunkten 3.23 bzw. 2.47 τ und der Kopplungskonstante $J = 13$ Hz sprechen für diese Struktur. **5** lieferte bei der Thermolyse unter verschiedenen Bedingungen immer nur [*p*-Methoxy-benzoyl]-acetonitril (**6**). Bei seiner Bildung wird die Stufe des Isoxazols sicher nicht durchlaufen, denn einerseits gab **4** ($\text{Ar} = (p)\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R} = \text{H}$) unter den Bedingungen der Zersetzung von **5** kein **6**, andererseits erfolgt die bekannte Ringöffnung der Isoxazole mit Wasserstoff in 3-Stellung⁴⁾ nur unter Alkalieinwirkung.



Wir möchten auf Grund dieser Beobachtungen annehmen, daß bei der Entstehung der Isoxazole aus den Acetylenen **2** und **3** die Stufe der instabilen *cis*-2-Aroyl-vinylazide **8** durchlaufen wird und stellen folgenden Mechanismus zur Diskussion:

1.4-Addition der Stickstoffwasserstoffsäure an das konjugierte En-in-System führt zu einem Kumulen **7**, in welchem die Substituenten sich in keiner Weise räumlich behindern. Wenn aus **7** durch Prototropie die konjugiert ungesättigte Ketongruppierung hergestellt werden soll, so hat das System grundsätzlich die Möglichkeit, in die *trans*- (**9**) oder die *cis*-(**8**)-Konfiguration umzuklappen. Offensichtlich wird aus sterischen Gründen (starke Störung der coplanaren Anordnung der Substituenten am konjugierten System $\text{O}=\text{C}(\text{Ar})-\text{C}=\text{C}(\text{R})$) im Falle $\text{R} = \text{Aryl}$, *nicht* aber mit $\text{R} = \text{H}$, die Einstellung der Konfiguration **9** unterbunden. Stets aber kann das System ungehindert in die *cis*-Lage **8** ausweichen, wobei jedoch sofort die irreversible Eliminierung von Stickstoff eingeleitet wird:



Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für eine Sachbeihilfe, Fräulein *H. Woletz* für die Aufnahme von UV-Spektren.

4) *L. Claisen und R. Stock*, Ber. dtsch. chem. Ges. **24**, 132 (1891).

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*

Die Acetylenketone wurden mit einer Chloroformlösung von HN_3 (doppelter bis 5facher molarer Überschuß) übergossen, und die klare Lösung wurde im lose verschlossenen Kolben oder in der Druckbirne einige Std. bis zu mehreren Tagen aufbewahrt, von etwa ausgeschiedenen Kristallen abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Rückstand und Kristalle wurden aus geeigneten Solventien umkristallisiert. Die Ausbeuten an Isoxazolen lagen zwischen 50 und 80%.

3,5-Diphenyl-isoxazol (4, Ar = R = C_6H_5): 1.59 g (7.5 mMol) *Phenyl-benzoyl-acetylen* und 5.0 ccm chloroform. HN_3 -Lösung (~ 12 mMol) wurden 2 Tage stehengelassen. Ohne Isolierung der ausgeschiedenen schillernden Blättchen wurden unter Aufarbeitung der Mutterlauge insgesamt 1.16 g (67%) eines Rohprodukts erhalten, das aus Äthanol/Wasser bzw. Acetonitril umkristallisiert wurde. Schmp. 141–143° (Lit.⁵⁾: 141°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}$ (221.2) Ber. C 81.45 H 5.16 N 6.35

Gef. C 81.73 H 5.02 N 6.61 Mol.-Gew. 222 (osmometr. in Chlf.)

UV-Spektrum (in Chlf.): λ_{max} 268 m μ ($\epsilon = 21\,400$), 247 m μ ($\epsilon = 19\,300$), in Übereinstimmung mit l. c.⁶⁾.

5-Phenyl-3-[p-methoxy-phenyl]-isoxazol (4, Ar = C_6H_5 , R = (p)CH₃O—C₆H₄): 2.36 g (10.0 mMol) *p-Methoxy-phenyl-benzoyl-acetylen* wurden mit 10 ccm chloroform. HN_3 -Lösung (23 mMol) 5 Tage stehengelassen. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels hinterblieben etwas klebrige Kristalle, die mit wenig Methanol gewaschen wurden: 1.65 g (66%) vom Schmp. 105–109°. Aus Methanol große schillernde Blättchen vom Schmp. 115–117° (Lit.⁷⁾: 120°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (251.3) Gef. Mol.-Gew. 248 (osmometr. in Chlf.)

Nach dem IR-Spektrum war das Produkt identisch mit einem nach l. c.⁷⁾ aus *p-Methoxy-phenyl-benzoyl-acetylen* und *Hydroxylamin-hydrochlorid* dargestellten Präparat.

UV-Spektrum (in Chlf.): λ_{max} 268 m μ ($\epsilon = 29\,600$).

3-Phenyl-5-[p-methoxy-phenyl]-isoxazol (4, Ar = (p)CH₃O—C₆H₄, R = C_6H_5): 0.97 g (4.1 mMol) *Phenyl-[p-methoxy-benzoyl]-acetylen* wurden mit 4.0 ccm chloroform. HN_3 -Lösung (10 mMol) 4 Tage stehengelassen und hierauf stark abgekühlt, wobei sich 300 mg eines kristallinen Pulvers (Schmp. 120–123°) ausschieden. Nach dem Eindunsten der Mutterlauge wurde auf Ton abgepreßt und mit Methanol verrieben: 220 mg mit Schmp. 116–120°, Gesamtausb. 52%. Ein gleicher Ansatz lieferte nach 7 Tagen 0.94 g (ca. 90%) noch nicht ganz reinen Materials. Aus Acetonitril Schmp. 125–128° (Lit.⁷⁾: 128–129°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (251.3) Ber. C 76.48 H 5.22 N 5.58

Gef. C 76.77 H 5.42 N 5.50 Mol.-Gew. 258 (osmometr. in Benzol)

UV-Spektrum (in Chlf.): λ_{max} 285 m μ ($\epsilon = 23\,000$), 246 m μ ($\epsilon = 15\,800$).

3-Phenyl-5-[p-nitro-phenyl]-isoxazol (4, Ar = (p)NO₂—C₆H₄, R = C_6H_5)

Phenyl-[p-nitro-benzoyl]-acetylen (2, Ar = (p)NO₂—C₆H₄, R = C_6H_5): 8.77 g (86 mMol) *Phenylacetylen* in 250 ccm absol. Äther wurden mit 3.35 g (86 mMol) *Natriumamid* zum Acetylid umgesetzt (3 Std. unter Rückfluß kochen); dann ließen wir 16.0 g (86 mMol) *p-Nitro-benzoylchlorid* in 250 ccm absol. Äther zufüßen. Nach 1stdg. Kochen wurde mit Wasser

* Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Molekulargewichte wurden mit dem Dampfdruck-Osmometer Modell 301 A (Mechrolab Inc.) bei 37° bestimmt.

⁵⁾ Th. Posner, Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 3985 (1901).

⁶⁾ Vgl. A. Weissberger, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 17, Chapt. V, p. 191, Interscience Publishers, New York-London 1962.

⁷⁾ C. Weygand und E. Bauer, Liebigs Ann. Chem. 459, 127 (1927).

gründlich gewaschen, der Äther verdampft und der Rückstand aus Äthanol/Wasser umkristallisiert: 6.5 g (30%) blaßgelbe Blättchen vom Schmp. 153–156°. Zur Analyse wurde 2 mal aus Acetonitril umgelöst: Schmp. 159–160°.

$C_{15}H_9NO_3$ (251.2) Ber. C 71.70 H 3.61 N 5.58 Gef. C 72.03 H 3.70 N 5.73

IR (KBr): $\nu C\equiv C$ 2230, νCO 1720/cm.

3-Phenyl-5-(p-nitro-phenyl)-isoxazol: 0.50 g (2.0 mMol) *Phenyl-(p-nitro-benzoyl)-acetylen* wurden mit 20 ccm chloroform. HN_3 -Lösung (37 mMol) übergossen und die Lösung 6 Tage in der Druckbirne stehengelassen. Nach dieser Zeit waren 250 mg derbe Blättchen vom Schmp. 213–217° auskristallisiert. Aus der Mutterlauge isolierte man noch 80 mg eines unreineren Produkts (Gesamtausb. 62%). Zur Analyse wurde 2 mal aus Benzol umgelöst: Schmp. 222–224°.

$C_{15}H_{10}N_2O_3$ (266.3) Ber. C 67.73 H 3.79 N 10.52

Gef. C 67.68 H 3.91 N 10.25 Mol.-Gew. 266 (osmometr. in Chlf.)

5-Phenyl-3-benzoyl-isoxazol (4, Ar = C_6H_5 , R = C_6H_5-CO): 1.17 g (5.00 mMol) *Dibenzoyle-acetylen* wurden in der Druckbirne mit 10 ccm chloroform. HN_3 -Lösung (23 mMol) versetzt, wobei nach 15 Min. Gasentwicklung zu beobachten war. Die Lösung blieb über Nacht im Kühlschrank stehen, wurde dann filtriert, eingedampft und der Rückstand aus Äthanol/Wasser umkristallisiert: 0.900 g blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 77–80°. Aus der Mutterlauge erhielt man noch 50 mg (Gesamtausb. 76%). Zur Analyse wurde nochmals aus Eisessig/Wasser umkristallisiert: Schmp. 80–82° (Lit.⁸⁾: 89°).

$C_{16}H_{11}NO_2$ (249.3) Ber. C 77.17 H 4.45 N 5.63

Gef. C 77.02 H 4.88 N 5.63 Mol.-Gew. 246 (osmometr. in Chlf.)

IR (KBr): νCO 1670, starke Bande bei 900/cm (nach I. c.⁹⁾ charakteristisch für C-Benzoyl-N-Heterocyclen).

Umsetzung von [p-Methoxy-benzoyl]-acetylen mit Stickstoffwasserstoffsäure: 1.60 g (10.0 mMol) wurden mit 20 ccm chloroform. HN_3 (37 mMol) übergossen und die Lösung 1 Tag in der Druckbirne stehengelassen; dann wurde filtriert, i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Es schieden sich 0.65 g (32%) 2-[p-Methoxy-benzoyl]-vinylazid (5) in feinen Nadelchen vom Schmp. 95° (Zers.) aus. Zur Analyse wurde noch 2 mal aus Acetonitril umkristallisiert (Schmp. 101–103° (Zers.)).

$C_{10}H_9N_3O_2$ (203.2) Ber. C 59.15 H 4.47 N 20.70

Gef. C 59.29 H 4.87 N 20.65 Mol.-Gew. 204 (osmometr. in Chlf.)

IR (KBr): νCO 1660, Azidbande bei 2140/cm. UV-Spektrum (in Chlf.): λ_{max} 285 m μ ($\epsilon = 19\,600$). PMR-Spektrum in $CDCl_3$ (Varian A 60): Außer den charakteristischen Doublets für die *trans*-ständigen H-Atome (relative Fläche 2) zeigt das Spektrum ein Singulett bei 6.1 τ und zwei Doublets mit den Schwerpunkten 2.08 und 3.06 τ ($J = 9$ Hz) im Flächenverhältnis 3:4 (Protonen der Methoxy-Gruppe und des Arylrests).

Versetzte man die alkoholische Mutterlauge mit Wasser, so schied sich eine farblose Substanz aus, die aus Äthanol/Wasser umkristallisiert wurde: 0.78 g (45%) blättriger Kristalle, die nach weiterem Umlösen aus Äthanol/Wasser bei 58–60° schmolzen. Für 5-[p-Methoxy-phenyl]-isoxazol (4, Ar = (p)CH₃O— C_6H_4 , R = H) Lit.-Schmp.¹⁰⁾: 63°.

$C_{10}H_9NO_2$ (175.2) Ber. C 68.63 H 5.17 N 8.00

Gef. C 68.76 H 5.31 N 8.22 Mol.-Gew. 185 (osmometr. in Chlf.)

⁸⁾ T. Ajello, Gazz. chim. ital. 67, 728 (1937).

⁹⁾ D. G. Farnum und P. Yates, J. org. Chemistry 27, 2209 (1962).

¹⁰⁾ R. Robinson und G. Schwarzenbach, J. chem. Soc. [London] 1930, 822.

UV-Spektrum (in Chlf.): λ_{max} 280 m μ ($\epsilon = 20\,000$). Die Verbindung lagerte sich in Dioxan bei 16stdg. Erhitzen auf 90° nicht in 6 um.

(p-Methoxy-benzoyl)-acetonitril (6)

Je 90 mg (0.44 mMol) 2-*(p-Methoxy-benzoyl)-vinylazid* (5) wurden

a) in wenig Dioxan gelöst und 14 Stdn. auf 80° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser versetzt und die ausgeschiedenen 70 mg (91%) Nadeln vom Schmp. 115–120° nochmals aus Wasser umkristallisiert: Schmp. 125–127° (6);

b) in Chloroform 6 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt,

c) in Äther, worin es nicht völlig löslich war, 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Auch in diesen Fällen wurde 6 in mehr als 70-proz. Ausb. erhalten.

d) 41 mg (0.20 mMol) 5 wurden mit 1 ccm chloroform. HN_3 -Lösung (2.5 mMol) 2 Tage stehengelassen. Nach dem Abdunsten des Chloroforms und Umkristallisieren aus Wasser wurde 6 isoliert.

Die Produkte der Versuche waren IR-identisch mit einem aus *p*-Methoxy-phenacylchlorid und KCN dargestellten Präparat von 6¹¹⁾.

¹¹⁾ A. Sonn, Ber. dtsch. chem. Ges. **51**, 825 (1918).

[174/65]