

Zur Hydrierung von Δ^2 -5-Isoxazolonen

Werner Müller, Udo Kraatz* und Friedhelm Korte

Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn, D-5300 Bonn, Meckenheimer Allee 168

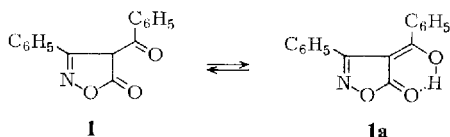
Eingegangen am 8. September 1972

Die Δ^2 -5-Isoxazolone **1**, **5**, **8a—c** und **11a, b** werden bei der katalytischen Hydrierung unter reduktiver Ringöffnung zu β -Enamino- β' -ketocarbonsäuren **6a, b** gespalten. Dabei cyclisieren die Derivate **8a—c**, **11a, b** intramolekular zu den Diazepinen **10a—c** und Pyrazolen **12, 13**. Die Strukturen werden durch NMR- und IR-Spektren bewiesen.

On the Hydrogenation of Δ^2 -5-Isoxazolones

The Δ^2 -5-isoxazolones **1**, **5**, **8a—c**, and **11a, b** are opened under conditions of the catalytic reduction to yield β -enamino- β' -ketocarboxylic acids **6a, b**. In a second step, the derivatives **8a—c**, **11a, b** form diazepines **10a—c** and pyrazoles **12, 13** by intramolecular cyclization. The structures are elucidated on the basis of the n.m.r. and i.r. spectra.

In früheren Arbeiten konnte die Acyllacton-Umlagerung¹⁾ auch erfolgreich auf 4-Acyl- Δ^2 -5-isoxazolone **1** übertragen werden²⁾. Dabei zeigten die Isoxazolone im Vergleich zu den γ - oder δ -Lactonen eine wesentlich höhere Ringstabilität gegenüber einer alkalischen Hydrolyse oder Reaktion mit Stickstoffbasen²⁻⁴⁾.



Nach spektroskopischen Aussagen liegen die 4-Acylisoxazolone **1** in der tautomeren Hydroxyform **1a** vor, die auch das reaktive Verhalten dieser Verbindungsklasse weitgehend bestimmt³⁾, und daher sollten sie richtiger als vinyloge Säuren **1a** formuliert werden. (Die exocyclische Doppelbindung stellt den vinylogenen Teil dar.)

Nun interessierte uns das Verhalten solcher vinyloger Säuren **1** und davon hergestellter Derivate **5**, **8a—c** sowie **11a, b** im Hinblick auf die Hydrierung der C=N-Bindung. Obwohl erste Untersuchungen über eine katalytische Hydrierung von Δ^2 -5-Isoxazolone-Derivaten zeigten, daß die N—O-Bindung hydrogenolytisch zu β -Ket-

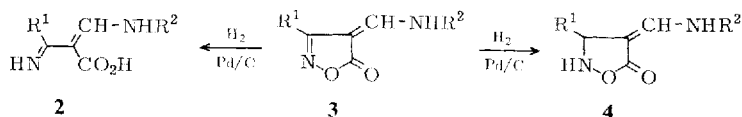
¹⁾ F. Korte und K.-H. Büchel, Angew. Chem. **71**, 709 (1959).

²⁾ F. Korte und K. Störiko, Chem. Ber. **94**, 1956 (1961).

³⁾ W. Müller, U. Kraatz und F. Korte, Tetrahedron, in Vorbereitung.

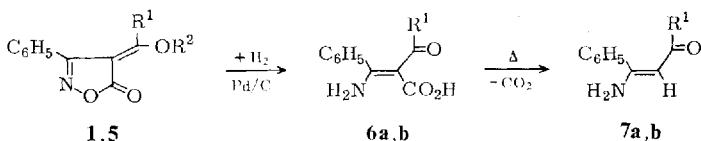
⁴⁾ A. Quilico in „The Chemistry of Heterocyclic Compounds“, S. 127, 130, Interscience Publishers, New York-London 1962.

iminocarbonsäuren **2** gespalten wird⁵⁾, glaubte jedoch *Shaw*⁶⁻⁹⁾ in seinen darauffolgenden Arbeiten, eine Addition an die C=N-Bindung des Δ^2 -5-Isloxazolon-Ringes **3** unter Bildung der 5-Isloxazolidone **4** festzustellen.



Diese Reaktionsmöglichkeit wurde allerdings später von *Kochetkov et al.*^{10,11)} bezweifelt, da auf anderem Wege hergestellte 5-Isloxazolidone **4** unter hydrierenden Bedingungen an der N—O-Bindung zu β -Aminocarbonsäuren aufspalten, und auch ähnliche Arbeiten für einen andersartigen Verlauf sprechen^{12, 13)}. Vom Isloxazolringsystem selbst ist schon seit langem bekannt, daß bei der katalytischen Hydrierung eine reduktive Spaltung der N—O-Bindung zu β -Enaminoketonen erfolgt¹⁴⁾. In neuerer Zeit stellen die auf diese Weise leicht zugänglichen β -Enaminoketone wertvolle Ausgangsprodukte für die Synthese von Heterocyclen dar^{14-17a)}.

Bei der Hydrierung von **1** wie auch **5** erfolgt eine Spaltung der N—O-Bindung, wobei die tautomer vorliegenden β -Enamino- β' -ketocarbonsäuren **6a, b** als Primärprodukte in Substanz isoliert werden können.



	R ¹	R ²
1, 6a, 7a	C ₆ H ₅	H
5, 6b, 7b	CH ₃	C ₂ H ₅

Im Fall **5** erfolgt dabei gleichzeitig eine reduktive Spaltung der Äthoxygruppe. Die nach *Shaw*⁶⁾ denkbare Bildung der zu **6a, b** isomeren 5-Isloxazolidone wurde nicht festgestellt. Die überraschend stabilen Ketocarbonsäuren **6a, b** lassen sich unter

⁵⁾ A. Panizzi, Gazz. chim. ital. **76**, 44 (1946).

⁶⁾ G. Shaw, J. chem. Soc. [London] **1950**, 720.

⁷⁾ G. Shaw, J. chem. Soc. [London] **1951**, 1017.

⁸⁾ G. Shaw, J. chem. Soc. [London] **1952**, 3428.

⁹⁾ E. Mansberg und G. Shaw, J. chem. Soc. [London] **1953**, 3467.

¹⁰⁾ N. K. Kochetkov, R. M. Khomutov, E. I. Budovskii, M. Ya. Karpeiskii und E. S. Severin, Zhur. Obshei. Khim. **29**, 4069 (1959), C. A. **54**, 21046c (1960).

¹¹⁾ N. K. Kochetkov und S. D. Sokolov, in Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 2, S. 417, Academic Press, New York, London 1963.

¹²⁾ R. M. Khomutov, M. Ya. Karpeiskii, E. S. Severin, E. I. Budovskii und N. K. Kochetkov, Zhur. Obshei. Khim. **29**, 642 (1959), C. A. **54**, 508a (1960).

¹³⁾ R. Ratouis und R. Bechar, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. **243**, 966 (1957).

¹⁴⁾ D. N. McGregor, U. Corbin, J. E. Swiger und L. C. Cheney, Tetrahedron [London] **25**, 389 (1969); dort weitere Literatur.

¹⁵⁾ P. Caramella und A. Querci, Synthesis **1972**, 46.

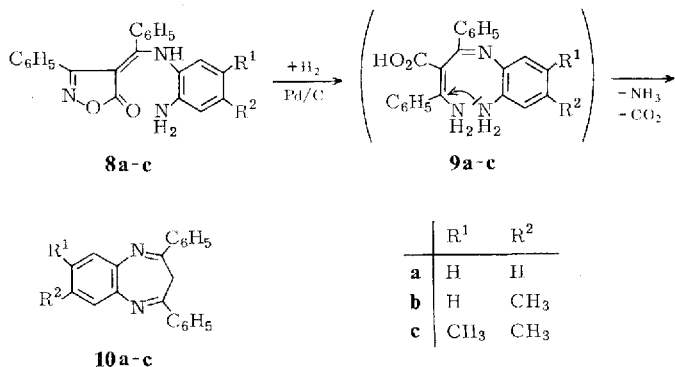
¹⁶⁾ E. Ajello, J. heterocycl. Chem. **8**, 1035 (1971).

¹⁷⁾ G. Stagno d'Alcontres, Gazz. chim. ital. **80**, 441 (1950).

^{17a)} G. Stork, M. Ohashi, H. Kamachi und H. Kakisawa, J. org. Chemistry **36**, 2784 (1971).

milden Bedingungen aus Äthanol umkristallisieren, decarboxylieren aber bei längerem Erhitzen zu **7a**, **b**. Durch Hydrierung von 3,5-Diphenylisoxazol ist **7a** ebenfalls erhältlich¹⁷⁾, während **7b** aus 4-Äthoxy-4-phenyl-3-buten-2-on und Ammoniak entsteht¹⁸⁾.

Die Hydrierungen der vinylogenen Amide **8a–c** verliefen unter analogen Bedingungen zu den Diazepinen **10a–c**.



Als Zwischenprodukte sind **9a–c** anzunehmen, die allerdings nicht isoliert werden konnten, da die Reaktion unmittelbar unter Cyclisierung, verbunden mit NH₃-Abspaltung und Decarboxylierung, zum Diazepinsystem führt. Das Diazepin **10a** ist bereits früher aus *o*-Phenylendiamin und Dibenzoylmethan dargestellt worden¹⁹⁾. Diese Methode wurde bei der Synthese von Vergleichssubstanzen zu den Diazepinen **10a–c** benutzt. Die so auf verschiedenen Wegen erhaltenen Produkte stimmen in allen physikalischen und spektroskopischen Daten überein.

In Analogie zur Diazepinbildung sind bei der Hydrierung der vinylogenen Hydrazide **11a**, **b** Pyrazolcarbonsäuren zu erwarten, deren Stabilität (keine Decarboxylierung) unter diesen Bedingungen bekannt ist. Wie im Fall der vinylogenen Amide **8a–c** erhält man auch hier nicht das **9a–c** entsprechende Primärprodukt der Hydrierung, sondern sofortige Weiterreaktion. Mit dem Hydrazid **11a** wird in erwarteter Weise die Pyrazolcarbonsäure **12** gebildet, die in allen Eigenschaften mit einer auf anderem Wege²⁰⁾ hergestellten Probe übereinstimmt.

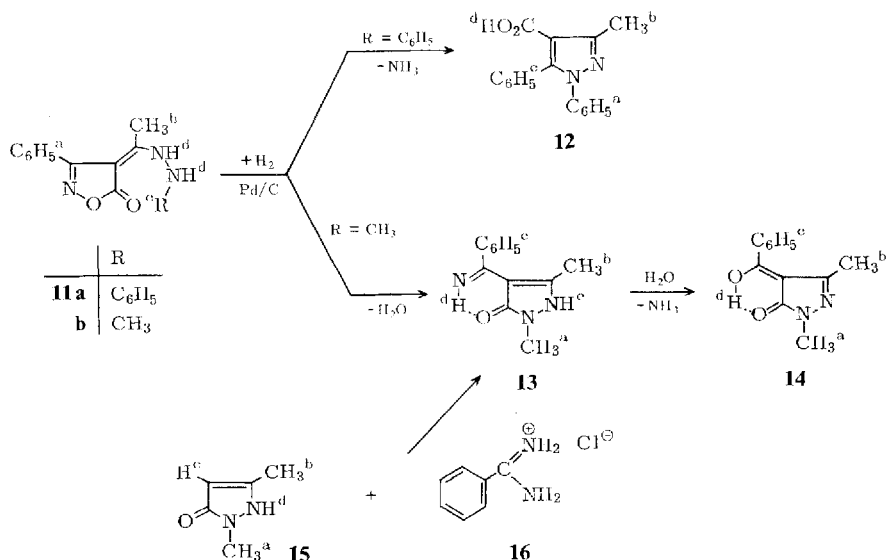
Überraschend ist der Hydrierungsverlauf von **11b**, da nicht die erwartete Substitution der Enaminogruppierung unter NH₃-Freisetzung erfolgt: nach hydrogenolytischer Isoxazolinon-Ringöffnung greift der stärker basische methylsubstituierte Hydrazinstickstoff die intermediär entstandene β-Enaminocarbonsäure an der Carboxylgruppe unter Bildung des Δ⁴-3-Pyrazolons **13** an. Mit Natronlauge kann **13** zum Acylpyrazolon **14** hydrolysiert werden, das mit wäßriger Eisen(III)-chloridlösung sofort eine tiefrote Farbe erzeugt. Zur eindeutigen Identifizierung von **14** wurde eine Vergleichsprobe auf folgendem Wege hergestellt: Nach analoger Vorschrift²¹⁾ läßt sich 2,5-Dimethyl-

¹⁸⁾ L. Claisen, Ber. dtsch. chem. Ges. **59**, 147 (1926).

¹⁹⁾ I. L. Finar, J. chem. Soc. [London] **1958**, 4094.

²⁰⁾ J. Pascual und F. Serratos, Chem. Ber. **85**, 686 (1952).

²¹⁾ M. Ridi und P. Papini, Gazz. chim. ital. **78**, 3 (1948).



Δ^4 -3-pyrazolon²²⁾ (15) mit Benzanidinhydrochlorid (16) zu 13 kondensieren, das nach Hydrolyse ebenfalls das 4-Acylpyrazolon 14 liefert. Die beiden auf verschiedene Weise synthetisierten Acylpyrazolone 14 sind in ihren Eigenschaften identisch.

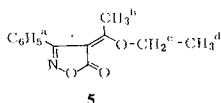
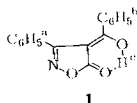
Bei den hier untersuchten Δ^2 -5-Isloxazolonen erfolgt also unter katalytischen Hydrierungsbedingungen eine reduktive Spaltung der N—O-Bindung, während die 5-Isloxazolidon-Bildung nach Shaw⁶⁻⁸⁾ in keinem Fall nachgewiesen werden konnte. Somit dürfte es sich bei den von Shaw beschriebenen 5-Isloxazolidonen tatsächlich um die isomeren Ketimine α -substituierter Acylessigsäuren handeln. Damit finden weitere Umsetzungen dieser vermeintlichen 5-Isloxazolidone zu bekannten Hydrolyse- und Decarboxylierungsprodukten eine ungezwungene Deutung ebenso wie ihre Reaktionen mit Hydrazinen zu Pyrazolen³⁾.

Spektroskopische Untersuchungen

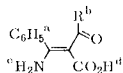
Im IR-Spektrum der Acylisoxazolone 1 fällt wie auch bei ähnlichen Derivaten³⁾ die breite OH-Schwingungsbande im Bereich $3200\text{--}2200\text{ cm}^{-1}$ auf, was auf eine starke Chelatisierung des Protons H^c hinweist. Für dieses Proton erhält man im NMR-Spektrum eine scharfe Resonanzlinie bei $\tau -1.82$, eine für Carbonsäuren typische Lage. Im Enoläther 5 tritt natürlich keine OH-Valenzschwingung auf, und man beobachtet eine Erhöhung der Carbonylfrequenz auf 1735 cm^{-1} im Vergleich zu 1680 cm^{-1} bei 1. Weitere spektroskopische Daten sind in Tab. 1 aufgeführt.

Die Wasserstoffbrückenbindung kann besonders im IR-Spektrum der β -Keto-carbonsäuren 6a, b festgestellt werden, da sie als starke und breite Bande bei $2500\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ in Erscheinung tritt. Der N—H-Valenzschwingung ordnen wir die Bande oberhalb 3000 cm^{-1} zu. Weitere Daten siehe Tab. 2.

²²⁾ S. Veibel, K. Eggensen und S. C. Linholt, Acta chem. scand. 8, 768 (1954).

Tab. 1. Charakteristische IR- und NMR-Daten der Δ^2 -5-Isoxazolone **1** und **5** (IR in CHCl_3 , cm^{-1} ; NMR in CDCl_3 , τ -Werte)

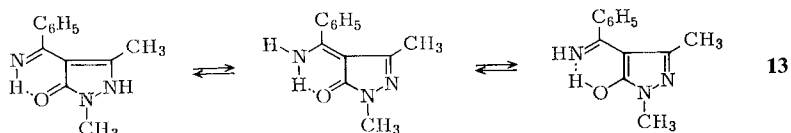
Substanz	IR-Daten			NMR-Daten			
	ν_{OH}	ν_{CO}	$\nu_{\text{aromat.}}$	H ^a	H ^b	H ^c	H ^d
1	3200–2200	1680	1600	2.8	—	1.82 ^{a)}	—
5	—	1735	1600	2.6	7.3	5.80 ^{b)}	8.95

^{a)} Mit D_2O austauschbar.^{b)} $J_{\text{c,d}} = 7 \text{ Hz}$.Tab. 2. Charakteristische IR- und NMR-Daten der β -Ketocarbonsäuren **6a, b** (IR in KBr, cm^{-1} ; NMR in DMSO-d_6 , τ -Werte)

Substanz	IR-Daten			NMR-Daten			
	ν_{OH}	ν_{NH}	$\nu_{\text{aromat.}}$	H ^a	H ^b	H ^c	H ^d
6a	2500–3000	3070–3220	1610	2.85	—	1.0 ^{a)}	—
6b	2600–3000	3100–3240	1610	2.59	8.20	1.1 ^{a)}	—

^{a)} Mit D_2O austauschbar.

Infolge Wasserstoffbrückenbindung sind bei den Derivaten **12–15** die Frequenzen der Carbonylschwingungen oft so stark erniedrigt (Tab. 3), daß sie mit den aromatischen $\text{C}=\text{C}$ -Schwingungen zusammenfallen. Dies legt den Schluß nahe, daß auch andere tautomere Strukturen zu berücksichtigen sind:

Tab. 3. Charakteristische IR- und NMR-Daten der Verbindungen **12–15** (IR in CHCl_3 , cm^{-1} ; NMR in CDCl_3 , τ -Werte)

Substanz	IR-Daten			NMR-Daten				
	$\nu_{\text{OH/NH}}$	ν_{CO}	$\nu_{\text{aromat.}}$	H ^a	H ^b	H ^c	H ^d	H ^e
12	2200–3200	1670	1590	2.40	8.0	2.40	—	—
13	3450	1630	1600	6.65	8.45	2.5	3.3 ^{a)}	—
14	2200–3000	—	1610	6.35	8.00	2.45	—	—
15	3200	1690	—	6.5	7.8	5.0	—	—

^{a)} Mit D_2O austauschbar.

Experimenteller Teil

Die IR-Spektren (KBr bzw. CHCl_3 -Lösung) wurden mit dem Perkin-Elmer-Spektrophotometer 237 bzw. 221 (mit Gitter-Prismen-Austauscheinheit), die NMR-Spektren (CDCl_3 bzw. $\text{DMSO}-d_6$, $\tau = 10$ für TMS) mit dem Varian-A-60-Spektrometer gemessen. — Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. — Die Analysen wurden ausgeführt vom Mikroanalytischen Laboratorium A. Bernhardt, Elbach/Engelskirchen.

4-(α -Äthoxybenzyliden)-3-phenyl- Δ^2 -5-isoxazon: 100 mmol (16.1 g) 3-Phenyl- Δ^2 -5-isoxazon²³⁾ werden mit 200 mmol (46 g) Orthobenzoesäure-triäthylester 10 min unter Rühren bei 140° gekocht. Beim Abkühlen fällt das Produkt aus. Ausb. 21.5 g (74%), Schmp. 127° (aus Äthanol).

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (293.3) Ber. C 73.76 H 5.15 N 4.78 Gef. C 73.57 H 5.09 N 4.72

4-(α -Hydroxybenzyliden)-3-phenyl- Δ^2 -5-isoxazon (1): 29.3 g (100 mmol) 4-(α -Äthoxybenzyliden)-3-phenyl- Δ^2 -5-isoxazon werden in 100 ml 5proz. Kaliumhydroxid bei 40–50° gelöst. Anschließend kühlt man auf 5° ab, tropft unter Schütteln verd. Salzsäure zu und saugt die ausgefallene vinyloge Säure **1** ab. Ausb. 22 g (90%), Schmp. 150–152° (Lit.²⁾: 148–152°).

4-(1-Äthoxyäthyliden)-3-phenyl- Δ^2 -5-isoxazon (5) wird aus 3-Phenyl- Δ^2 -5-isoxazon und Orthoessigsäure-triäthylester nach Knott²⁴⁾ hergestellt.

Allgemeine Darstellung der vinylogen Amide 8a–c und Hydrazide 11a, b: Zur Darstellung der Amide **8a–c** werden 100 mmol **5** mit 100 mmol des betreffenden *o*-Phenylendiamins in Äthanol. Lösung 20 min gekocht. Beim Abkühlen scheidet sich das Produkt in kristalliner Form aus und wird nach Absaugen aus Äthanol umkristallisiert. Die gleiche Arbeitsweise gilt auch für die Hydrazide **11a, b**, nur wird hier mit Phenyl- bzw. Methylhydrazin umgesetzt. Die Ausbeuten liegen in allen Fällen über 70%.

Δ^2 -5-isoxazon	Schmp.	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse C H N
4-[α -(2-Aminoanilino)benzyliden]- 3-phenyl- (8a)	226°	$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ (355.4)	Ber. 74.35 4.82 11.84 Gef. 74.21 4.90 11.72
4-[α -(2-Amino- <i>p</i> -toluidino)benzyliden]- 3-phenyl- (8b)	218°	$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ (369.4)	Ber. 74.78 5.18 11.38 Gef. 74.72 5.09 11.27
4-[α -(2-Amino-4,5-dimethylanilino)- benzyliden]-3-phenyl- (8c)	212°	$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ (383.4)	Ber. 75.17 5.52 10.96 Gef. 75.06 5.59 10.80
3-Phenyl-4-[α -(2-phenylhydrazino)- äthyliden]- (11a)	172°	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ (293.3)	Ber. 69.61 5.15 14.33 Gef. 69.47 4.93 14.18
4-[α -(2-Methylhydrazino)äthyliden]- 3-phenyl- (11b)	238°	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ (231.3)	Ber. 62.32 5.67 18.17 Gef. 62.19 5.49 18.01

Allgemeine Hydrierungsvorschrift für die Δ^2 -5-Isoxazolone 1, 5, 8a–c und 11a, b: 10 mmol des betreffenden Isoxazolons werden in 200 ml Äthanol nach Zusatz von 1.5 g Pd/C (10% Pd) 2 h unter Normaldruck und Schütteln hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, wobei das hydrierte Produkt schon auskristallisiert. Die weitere Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren aus Äthanol. Lediglich **13** wird i. Wasserstrahlvak. bei 200° sublimiert und in Form langer gelbgrüner Nadeln erhalten. Die Ausbeuten liegen zwischen 70 und 80%.

²³⁾ A. Hantzsch, Ber. dtsch. chem. Ges. **24**, 495 (1891).

²⁴⁾ E. B. Knott, J. chem. Soc. [London] **1954**, 1482.

Substanz	Schmp.	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse		
			C	H	N
(α -Aminobenzyliden)benzoyl- essigsäure (6a)	172–175°	C ₁₆ H ₁₃ NO ₃ (267.3)	Ber. 71.90 Gef. 71.94	4.90 4.95	5.24 5.42
2-(α -Aminobenzyliden)acet- essigsäure (6b)	168 172°	C ₁₁ H ₁₁ NO ₃ (205.2)	Ber. 64.38 Gef. 64.51	5.40 5.41	6.38 6.89
2,4-Diphenyl-3 <i>H</i> -1,5-benzo- diazepin (10a)	139° (Lit. ¹⁹⁾ : 141°)	C ₂₁ H ₁₆ N ₂ (296.4)	Ber. 85.11 Gef. 84.99	5.44 5.39	9.45 9.40
7-Methyl-2,4-diphenyl- 3 <i>H</i> -1,5-benzodiazepin (10b)	111°	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ (310.4)	Ber. 85.13 Gef. 85.21	5.85 5.73	9.03 9.19
7,8-Dimethyl-2,4-diphenyl- 3 <i>H</i> -1,5-benzodiazepin (10c)	160°	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ (324.4)	Ber. 85.15 Gef. 85.09	6.12 6.00	8.64 8.79
3-Methyl-1,5-diphenyl-4-pyrazol- carbonsäure (12)	203° (Lit. ²⁰⁾ : 203–205°)	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂ (278.3)	Ber. 73.17 Gef. 73.36	5.01 5.03	9.22 9.30
4-Benzimidoyl-2,5-dimethyl- Δ^4 -3-pyrazolon (13)	234°	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₂ (215.3) 215 (massenspektroskop.)	Ber. 66.95 Gef. 66.78	6.09 5.95	19.52 19.71

4-Benzoyl-2,5-dimethyl- Δ^5 -3-pyrazolon (14): 5.6 g (50 mmol) 2,5-Dimethyl- Δ^4 -3-pyrazolon²²⁾ werden mit 7.8 g (50 mmol) Benzamidinhydrochlorid 3 h auf 220° erhitzt. Die erstarrte Schmelze digeriert man mit 60 ml Äthanol. Dabei bleibt das Hydrochlorid von 13 zurück. Das abfiltrierte Rohprodukt wird mit 50 ml 20proz. Natronlauge bis zur Beendigung der Ammoniak-Entwicklung (etwa 60 min) gekocht. Dann säuert man mit Salzsäure an, und 14 fällt aus. Aus Äthanol Ausb. 6.5 g (60%), Schmp. 149–151°.

C₁₂H₁₂N₂O₂ (216.2) Ber. C 66.65 H 5.59 N 12.96 Gef. C 66.57 H 5.66 N 12.98

Das durch Hydrierung gewonnene Imin 13 läßt sich auf gleiche Weise zu 14 hydrolysieren. Beide Acylpyrazolone 14 sind in ihren Eigenschaften identisch.

[338/72]