

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

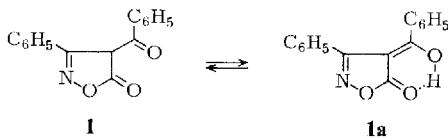
Eingegangen am 8. September 1972

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 Stickstoffbasen^{2–4)}.



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 vinyloger Säuren **1a** formuliert werden. (Die exocyclische Doppelbindung stellt den vinylogen 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-Isoxazolon-Derivaten zeigten, daß die N–O-Bindung hydrogenolytisch zu β -Ket-

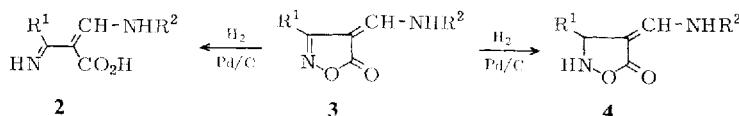
¹⁾ F. Korte und K.-H. Büchel, Angew. Chem. 71, 709 (1959).

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

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

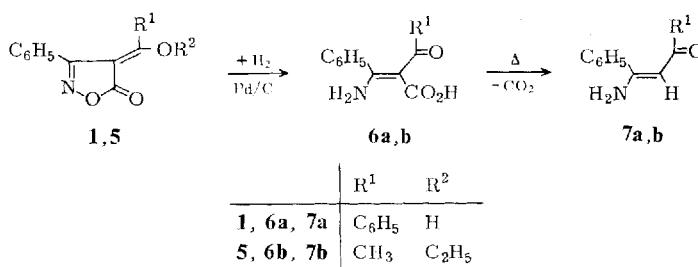
⁴⁾ A. Quilico in „The Chemistry of Heterocyclic Compounds“, S. 127, 130, Interscience Publishers, New York-London 1962.

iminocarbonsäuren **2** gespalten wird⁵⁾, glaubte jedoch Shaw⁶⁻⁹⁾ in seinen darauffolgenden Arbeiten, eine Addition an die C=N-Bindung des Δ^2 -5-Isoxazolon-Ringes **3** unter Bildung der 5-Isoxazolidone **4** festzustellen.



Diese Reaktionsmöglichkeit wurde allerdings später von Kochetkov et al.^{10,11)} bezweifelt, da auf anderem Wege hergestellte 5-Isoxazolidone **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 Isoxazolringsystem 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.

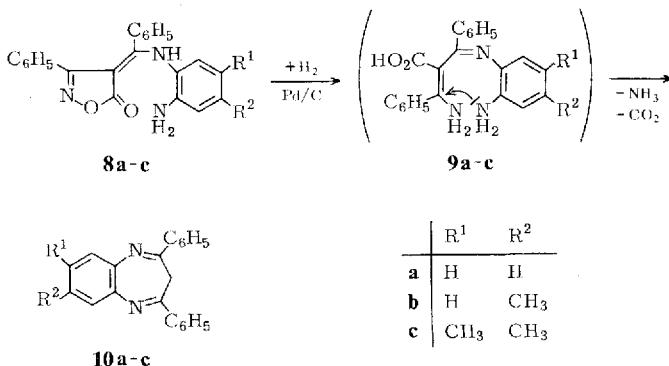


Im Fall **5** erfolgt dabei gleichzeitig eine reduktive Spaltung der Äthoxygruppe. Die nach Shaw⁶⁾ denkbare Bildung der zu **6a**, **b** isomeren 5-Isoxazolidone wurde nicht festgestellt. Die überraschend stabilen Ketocarbonsäuren **6a**, **b** lassen sich unter

- 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. hebd. Séances Acad. Sci. **243**, 966 (1957).
- 14) D. N. McGregor, U. Corbin, J. E. Swigor 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-Diphenyloxazol ist **7a** ebenfalls erhältlich¹⁷⁾, während **7b** aus 4-Äthoxy-4-phenyl-3-but-en-2-on und Ammoniak entsteht¹⁸⁾.

Die Hydrierungen der vinylogen 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 NH_3 -Abspaltung und Decarboxylierung, zum Diazepinsystem führt. Das Diazepin **10a** ist bereits früher aus *o*-Phenyldiamin 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 vinylogen Hydrazide **11a**, **b** Pyrazolcarbonsäuren zu erwarten, deren Stabilität (keine Decarboxylierung) unter diesen Bedingungen bekannt ist. Wie im Fall der vinylogen 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.

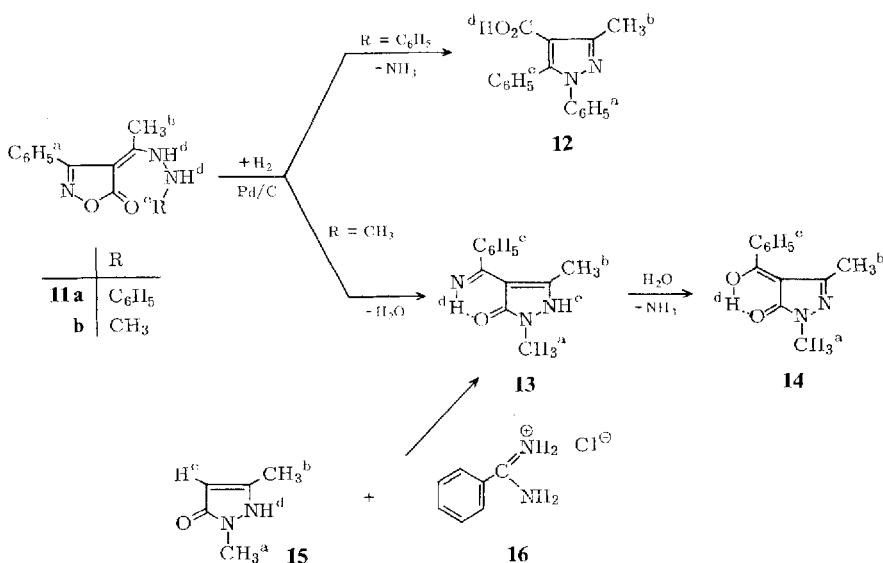
Überraschend ist der Hydrierungsverlauf von **11b**, da nicht die erwartete Substitution der Enaminogruppierung unter NH_3 -Frcisetzung erfolgt: nach hydrogenolytischer Isoxazolinon-Ringöffnung greift der stärker basische methylsubstituierte Hydrazinstickstoff die intermediär entstandene β -Enaminocarbonsäure an der Carboxylgruppe unter Bildung des Δ^4 -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 Vergleichsprüfung 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. Serratosa, Chem. Ber. **85**, 686 (1952).

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



Δ^2 -3-pyrazolon²²⁾ (15) mit Benzamidinhydrochlorid (16) zu 13 kondensieren, das nach Hydrolyse ebenfalls das 4-Acetylpyrazolon 14 liefert. Die beiden auf verschiedene Weise synthetisierten Acetylpyrazolone 14 sind in ihren Eigenschaften identisch.

Bei den hier untersuchten Δ^2 -5-Isoxazolonen erfolgt also unter katalytischen Hydrierungsbedingungen eine reduktive Spaltung der N—O-Bindung, während die 5-Isoxazolidon-Bildung nach Shaw^{6, 8)} in keinem Fall nachgewiesen werden konnte. Somit dürfte es sich bei den von Shaw beschriebenen 5-Isoxazolidonen tatsächlich um die isomeren Ketimine α -substituierter Acylessigsäuren handeln. Damit finden weitere Umsetzungen dieser vermeintlichen 5-Isoxazolidone 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 — 2200 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 -Ketocarbonsäuren 6a, b festgestellt werden, da sie als starke und breite Bande bei 2500 — 3000 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. Eggersen und S. C. Linholt, Acta chem. scand. **8**, 768 (1954).

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

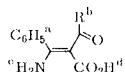


Substanz	IR-Daten			Ha	NMR-Daten		
	ν_{OH}	ν_{CO}	$\nu_{\text{aromat.}}$		Hb	Hc	Hd
1	3200—2200	1680	1600		2.8	—1.82 ^{a)}	—
5	—	1735	1600	2.6	7.3	5.80 ^{b)}	8.95

^{a)} Mit D_2O austauschbar.

^{b)} $J_{\text{c},\text{d}} = 7 \text{ Hz}$.

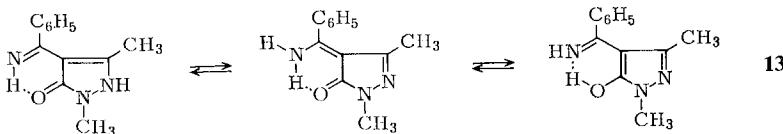
Tab. 2. Charakteristische IR- und NMR-Daten der β -Ketocarbonsäuren **6a, b** (IR in KBr , cm^{-1} ; NMR in DMSO-d_6 , τ -Werte)



Substanz	IR-Daten			Ha	NMR-Daten		
	ν_{OH}	ν_{NH}	$\nu_{\text{aromat.}}$		Hb	Hc	Hd
6a	2500—3000	3070—3220	1610		2.85	—1.0 ^{a)}	—1.0 ^{a)}
6b	2600—3000	3100—3240	1610	2.59	8.20	1.1 ^{a)}	—0.6 ^{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)

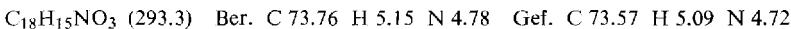
Substanz	IR-Daten			Ha	NMR-Daten		
	$\nu_{\text{OH}/\text{NH}}$	ν_{CO}	$\nu_{\text{aromat.}}$		Hb	Hc	Hd
12	2200—3200	1670	1590	2.40	8.0	2.40	—1.7 ^{a)}
13	3450	1630	1600	6.65	8.45	2.5	3.3 ^{a)}
14	2200—3000	1610	—	6.35	8.00	2.45	—1.7 ^{a)}
15	3200	1690	—	6.5	7.8	5.0	—3.0 ^{a)}

^{a)} Mit D_2O austauschbar.

Experimenteller Teil

Die IR-Spektren (KBr bzw. CHCl_3 -Lösung) wurden mit dem Perkin-Elmer-Spektrometer 237 bzw. 221 (mit Gitter-Prismen-Austauscheinheit), die NMR-Spektren (CDCl_3 bzw. 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-isoxazolon: 100 mmol (16.1 g) 3-Phenyl- Δ^2 -5-isoxazolon²³⁾ werden mit 200 mmol (46 g) Orthobenzoësäure-triäthylester 10 min unter Röhren bei 140° gekocht. Beim Abkühlen fällt das Produkt aus. Ausb. 21.5 g (74%), Schmp. 127° (aus Äthanol).



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

4-(β -Äthoxyäthyliden)-3-phenyl- Δ^2 -5-isoxazolon (5) wird aus 3-Phenyl- Δ^2 -5-isoxazolon 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 α -Phenyldiamins 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-isoxazolon	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-p-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 ₁₀ H ₁₃ NO ₃ (267.3)	Ber. 71.90	4.90	5.24
2-(α -Aminobenzyliden)acet-essigsäure (6b)	168 – 172°	C ₁₁ H ₁₁ NO ₃ (205.2)	Ber. 64.38	5.40	6.38
2,4-Diphenyl-3H-1,5-benzo-diazepin (10a)	139° (Lit. ¹⁹⁾ : 141°)	C ₂₁ H ₁₆ N ₂ (296.4)	Ber. 85.11	5.44	9.45
7-Methyl-2,4-diphenyl-3H-1,5-benzodiazepin (10b)	111°	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ (310.4)	Ber. 85.13	5.85	9.03
7,8-Dimethyl-2,4-diphenyl-3H-1,5-benzodiazepin (10c)	160°	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ (324.4)	Ber. 85.15	6.12	8.64
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	5.01	9.22
4-Benzimidoyl-2,5-dimethyl- Δ^4 -3-pyrazolon (13)	234°	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₂ (215.3)	Ber. 66.95	6.09	19.52
			Gef. 66.78	5.95	19.71
			215 (massenspektroskop.)		

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]