

# DIE REAKTION VON 4-( $\alpha$ -HYDROXYALKYLIDEN)- $\Delta^2$ -5-ISOXAZOLONEN MIT BIFUNKTIONELLEN STICKSTOFFBASEN

W. MÜLLER, U. KRAATZ und F. KORTE\*

Organisch-chemisches Institut der Universität Bonn, D 53 Bonn, Meckenheimer Allee 168

(Received in Germany 5 June 1973; Received in the UK for publication 7 August 1973)

**Zusammenfassung**—4-( $\alpha$ -Hydroxyalkylen)- $\Delta^2$ -5-isoxazolone 2 liegen in der  $\beta$ -Keto-Enol-Struktur vor ("vinyloge Säuren"). Mit Guanidin und Amidinen bilden 2a, c lediglich die Enolate 4, während mit Hydrazinen und 1,2-Diaminen die Enamine 6 und 9 erhalten werden ("vinyloge Amide"). Dagegen reagieren die 4-( $\alpha$ -Aethoxyalkylen)- $\Delta^2$ -5-isoxazolone 7 ("vinyloge Ester") mit Benzamidin, Guanidin und Hydrazinen zu den Enaminen 8. Während Basen den  $\Delta^2$ -5-Isloxazolonring nicht öffnen, führt die katalytische Hydrierung der Enamine 6 und 9 zu den Pyrazolen 10, 11 und Diazepinen 12. Die NMR- und IR-Spektren der erhaltenen Verbindungen werden beschrieben.

**Abstract**—The 4-( $\alpha$ -hydroxyalkylen)- $\Delta^2$ -5-isoxazolones 2 exist in the  $\beta$ -ketoenol form ("vinyloge carboxylic acids"). 2a,c react with guanidine and amidines to give only the enolates 4, whereas they react both with hydrazines and 1,2-diamines to form the enamines 6 and 9 ("vinyloge amids"). The 4-( $\alpha$ -ethoxyalkylen)- $\Delta^2$ -5-isoxazolones 7 ("vinyloge esters") condense with guanidine, benzamidine, and urea to afford the enamines 8. Attempted ring-opening by bases failed whilst catalytic hydrogenation of the enamines 6 and 8 yielded the pyrazoles 10, 11 and diazepines 12. The structures of the compounds have been elucidated by NMR and IR-spectra.

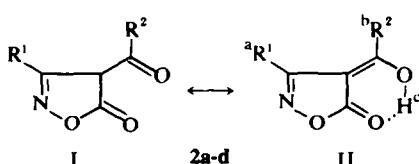
$\alpha$ -Acyl-lactone und  $\alpha$ -Acyl- $\Delta^{2,7}$ -butenolide lassen sich mit bifunktionellen Stickstoffbasen wie Hydrazinen, Amidinen und Harnstoffen in Anwesenheit katalytischer Mengen Natriumalkoholat zu Pyrazolonen bzw. Pyrimidonederivaten umsetzen.<sup>2-8</sup> Die Übertragbarkeit auf die stickstoffanalogen 4-Acyl- $\Delta^2$ -5-isoxazolone 2 wurde verschiedentlich untersucht: so wurde in früheren Arbeiten gezeigt, dass 4-( $\alpha$ -Hydroxyalkylen)- $\Delta^2$ -5-isoxazolone 2 zu Kondensationsreaktionen mit Stickstoffbasen befähigt sind.<sup>9-17</sup> Mit starken Alkalien unterliegen sie der Acyl-Lacton-Umlagerung zu den isomeren Isoxazol-4-carbonsäuren.<sup>18</sup> Die Umsetzung von 4-Acyl- $\Delta^2$ -5-isoxazolonen 2 mit Hydrazinen in Gegenwart katalytischer Mengen Natriumalkoholat zu den korrespondierenden 4-Acyl- $\Delta^2$ -5-pyrazolonen

10 wurde in jüngster Zeit beschrieben.<sup>19</sup> Uns interessierte nun die Reaktion der 4-( $\alpha$ -Hydroxyalkylen) bzw. 4-( $\alpha$ -Aethoxyalkylen)- $\Delta^2$ -5-isoxazolone 2a-d bzw. 7a-c mit bifunktionellen Stickstoffbasen wie Amidinen, Harnstoffen, Guanidinen und vicinalen Diaminen.

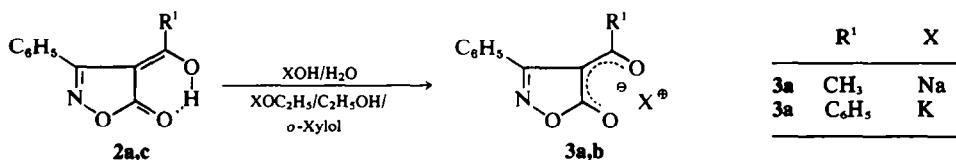
Die 4-Acyl- $\Delta^2$ -5-isoxazolone 2a-d liegen entsprechend ihren spektroskopischen Daten ausschliesslich in der tautomeren Form II vor. Die IR-Spektren zeigen durch eine starke Absorption zwischen 2100 und 3200 cm<sup>-1</sup> eine intramolekulare Chelat-Wasserstoffbrückenbindung an; im NMR-Spektrum erhält man Signale bei tiefem Feld ( $-2.4 < \tau < -1.8$ ) für die stark sauren Enol-Protonen. Der pK<sub>a</sub>-Wert der Verbindungen beträgt ca. 1.5, während die pK<sub>a</sub>-Werte für die isomeren Isoxazol-4-carbonsäuren bei 5 liegen.<sup>20</sup> Alkalialsalze der Enolate lassen sich leicht durch Abkühlen einer alkalischen wässrigen Lösung der Verbindungen 2a, c oder durch Zugabe einer äquimolaren Menge Alkalialkoholat zu einer Lösung der Verbindungen 2a, c in Xylool gewinnen.

Die Alkali-Enolate 3a, b stellen stabile Salze dar, die sich in Wasser in neutraler Reaktion lösen und aus denen man durch Zugabe von Mineralsäuren die vinylogen Säuren 2a,c quantitativ zurückgewinnen kann.

Von ihren chemischen Reaktionen her sind die 4-( $\alpha$ -Hydroxyalkylen)- $\Delta^2$ -5-isoxazolone 2a-d als vinylogen Carbonsäuren einzustufen, die teilweise in einen Heterocyclus einbegriffen sind; entsprechen-

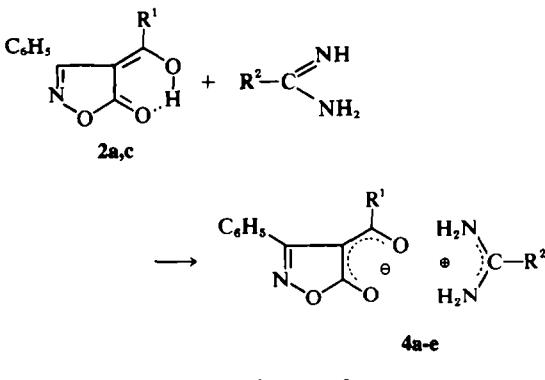


| R¹ | R²                            | Lit.                                   |
|----|-------------------------------|--|
| 2a | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub> , 18                   |
| 2b | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>          |
| 2c | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , 12, 18 |
| 2d | CH <sub>3</sub>               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , 13     |



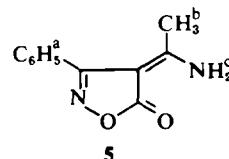
des gilt daher für die Derivate ("Amide, Ester, Halogenide").

Der Austausch der Hydroxylgruppe verläuft zum Beispiel unter heftiger Reaktion mit Thionylchlorid zu den vinylogen Säurechloriden.<sup>9,10</sup> Mit den stark basischen Amidinen und Guanidinen bildeten 2a,c unter Deprotonierung die entsprechenden Amidium- und Guanidiniumenolate 4a-e.



noch eine Ringöffnung festgestellt werden. Aus den Amidinium- und Guanidinium-Enolaten liessen sich die vinylogen Carbonsäuren durch Ansäuern der wässrigen Lösung quantitativ zurückgewinnen. Sie zeigten dabei ein ähnliches Verhalten wie ihre Carbanalogen, die  $\alpha$ -Acyl- $\Delta^2$ -butenolide.<sup>8</sup>

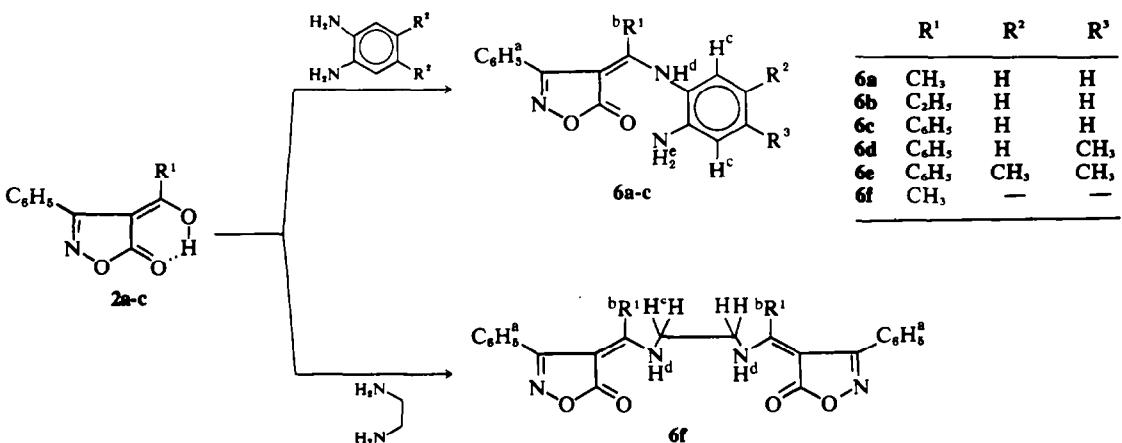
Mit den schwächer basischen bifunktionellen Stickstoffbasen Harnstoff und Thioharnstoff sollte eine Enolat-Bildung unterbleiben und vielmehr eine Substitution unter Entstehung der Ureide 8c-f möglich sein. Es wurden jedoch nur Zersetzungprodukte wie das vinyloge Amid 5 beobachtet. Auch in Gegenwart äquimolarer Mengen Natriumalkoholat fand keine Umsetzung mit den Stickstoffbasen statt, weil durch Enolat-Bildung zu 3 eine Weiterreaktion blockiert wurde.

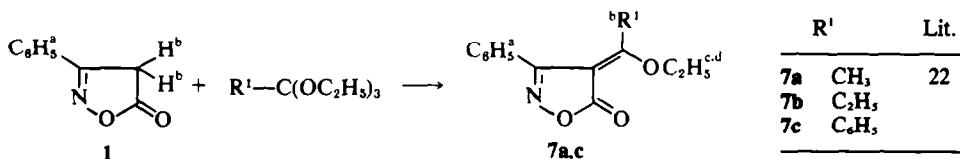


Überraschend war nun der Befund, dass die 4-( $\alpha$ -Hydroxyalkylen)- $\Delta^2$ -5-isoxazolone 2a-c gegenüber 1,4-Dibasen wie Äthylendiamin oder o-Phenyldiamin zu Substitutionsreaktionen unter Bildung vinyloger 2-Aminoamide 6a-f befähigt waren; ähnliche Ergebnisse lieferten die heteroanalogen Pyrazolon-Derivate.<sup>21</sup>

Um die unerwünschte Enolat-Bildung der vinylogen Carbonsäuren mit Amidinen und Guanidinen zu umgehen, wurden die korrespondierenden vinylogen Ester 7a-c hergestellt. Dabei erwies sich die

Die erwartete Enaminbildung unterblieb; auch bei erhöhten Temperaturen und in Gegenwart katalytischer Mengen Natriumalkoholat konnte infolge der Enolat-Bildung weder eine Substitution zu 8a, b

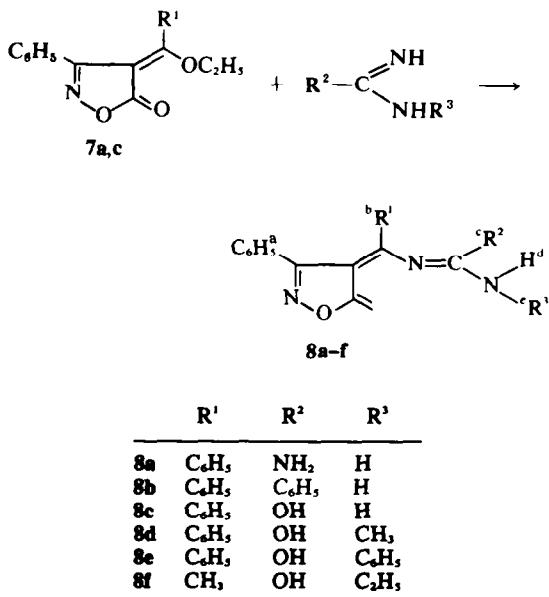




Synthese aus in 4-Position unsubstituierten  $\Delta^2$ -5-Isoxazolonen 1 und Orthocarbonylsäuretriäthylestern wie auch schon bei anderen heteroanalogen Systemen als besonders günstig.<sup>8,18,23</sup>

Beim Übergang von den vinylogen Carbonsäuren, bei denen die *cis/trans*-Isomeren über die  $\beta$ -Diketoform im Gleichgewicht miteinander stehen, zu den vinylogen Estern, die keine Tautomerie mehr ermöglichen, ist das Auftreten von *cis/trans*-Isomeren zu erwarten.<sup>24</sup> Dies verdeutlicht sich am Beispiel des 4-( $\alpha$ -Äthoxybenzyliden)-3-phenyl- $\Delta^2$ -5-isoxazolons 7c: das NMR-Spektrum zeigt für die *cis*- bzw. *trans*-Isomeren deutlich unterscheidbare Signale. Durch die Anisotropie der benachbarten Carbonylgruppe werden die Protonen der Äthyl- bzw. Phenylgruppe entschirmt, d.h. paramagnetisch verschoben. Der Anisotropieeffekt ist dabei in Abhängigkeit vom Abstand der Protonen zum magnetischen Dipol für die Methylenprotonen grösser als für die Methylprotonen und dieser wiederum bedeutend grösser als für die Aromatenprotonen. Aus der Integration des Spektrums lässt sich ein *cis/trans*-Isomeren-Verhältnis von 1:2 abschätzen.

Bei der Umsetzung dieser vinylogen Ester mit 1,3-Dibasen trat nun die erwartete Substitutionsreaktion zu den vinylogen Amidinen 8a, b und Ureiden 8c-f ein. Entsprechende Reaktionen wurden mit 1,4-Dibasen zu den Verbindungen 6a-f festgestellt:



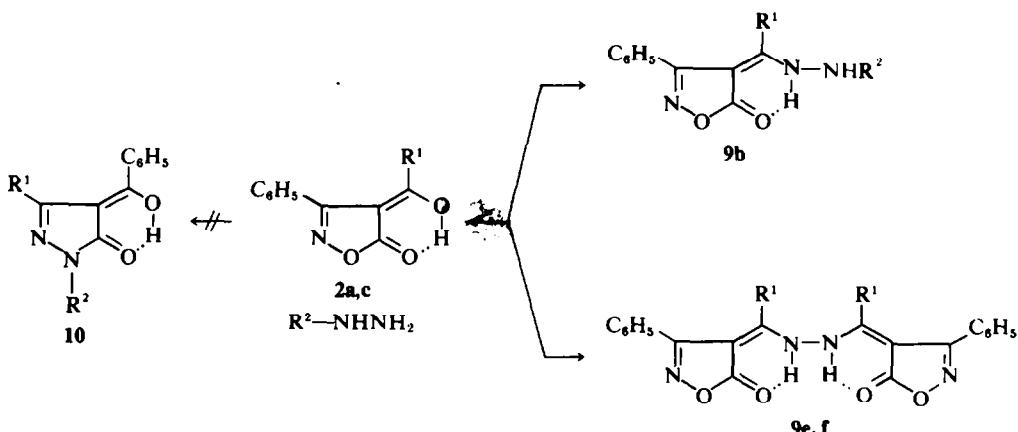
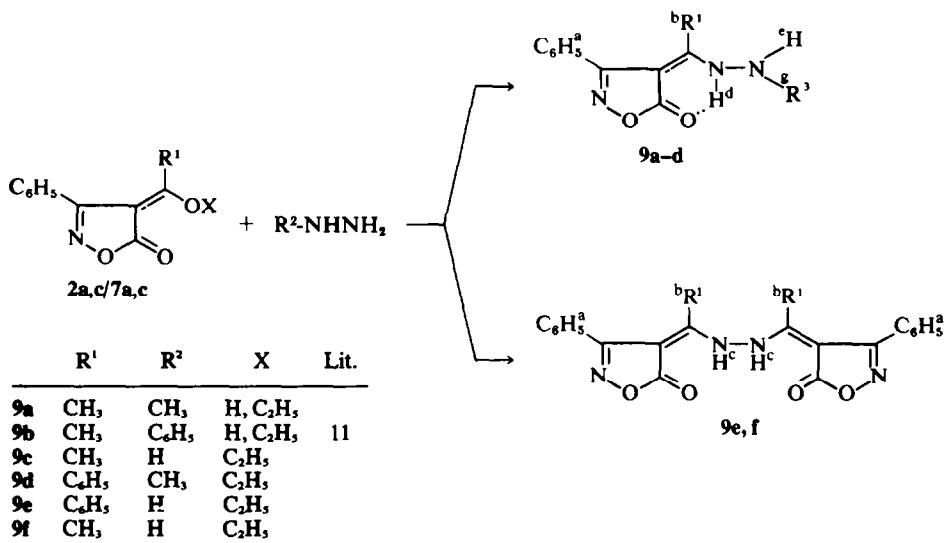
Die Stellung der Harnstoffsubstituenten konnte aus NMR-spektroskopischen Daten ermittelt werden, die zwei diskrete Signale für die N-H-Protonen anzeigen. Durch basenkatalysierte Öffnung des  $\Delta^2$ -5-Isoxazol-Rings sollte nun die Weiterreaktion unter Bildung von Pyrimidin- bzw. Diazepin-Derivaten ermöglicht werden; trotz Anwendung verschiedener Basen bzw. Kondensationsmittel wurden keine Ringöffnungs- resp. Kondensationsprodukte erhalten. Die beträchtliche Ringstabilität der 4-Alkyldien- $\Delta^2$ -5-isoxazolone-Derivate gegenüber Basen wurde mehrfach in der Literatur beschrieben.<sup>9,18,25-27</sup> Dagegen sollen 4-( $\alpha$ -Hydroxyalkylen)- $\Delta^2$ -5-isoxazolone 2 einer Ringöffnung durch Hydrazin und Natriumäthylat unterliegen.<sup>19</sup> Aus diesem Grunde setzten wir die vinylogen Carbonsäuren 2a-c bzw. -ester 7a, c mit Hydrazinen um und gelangten so zu den vinylogen Hydraziden 9a-f, die als hypothetische Zwischenprodukte bei der Transformation von 4-( $\alpha$ -Hydroxyalkylen)- $\Delta^2$ -5-isoxazolonen 4 in die korrespondierenden 4-Acyl- $\Delta^2$ -5-pyrazolone 10 beschrieben worden waren.<sup>19</sup>

Die Konstitution der 2'-substituierten vinylogen Hydrazide 9a, b konnte durch Transformation in die Pyrazol-Derivate 10a, 11 eindeutig festgelegt werden.<sup>1</sup>

Umsetzungen der Hydrazide 9a-d mit katalytischen bis äquimolaren Mengen Natrium alkoholat führten nicht zu den erwarteten Umlagerungsprodukten 10. Von daher erschien uns eine Überprüfung der Grundlagen unserer Arbeit erforderlich.

Dazu wurden einige von Wamhoff *et al.*<sup>19</sup> beschriebene Experimente entsprechend ihren Angaben nachvollzogen; insgesamt wurden 3 Umsetzungen von 4-( $\alpha$ -Hydroxyalkylen)- $\Delta^2$ -5-isoxazolonen mit Hydrazinen durchgeführt. Dabei erhielten wir in allen Fällen nicht die beschriebenen Umlagerungsprodukte 10, sondern vinyloge Hydrazide 9b, e, f, die von den Autoren als nicht isolierbare Zwischenprodukte postuliert wurden. Bemerkenswert ist, dass die N,N'-Bis-[4-(alkylen-1)- $\Delta^2$ -5-isoxazolol]-hydrazine 9e, f als Reaktionsprodukte eine nahezu identische Elementaranalyse wie die entsprechenden 4-Acyl- $\Delta^2$ -5-Pyrazolone 10 aufweisen. Eine Unterscheidung ist natürlich leicht nach dem massenspektrometrisch ermittelten Molekulargewicht vorzunehmen.

Im Folgenden wiederholten wir dann die Versuche zur basenkatalysierten Ringöffnung der vinylogen Hydrazide 9a-d mit anschliessender Umlagerung. Auch unter diesen Bedingungen liess sich die



gewünschte Reaktion nicht erzwingen: die Ausgangsprodukte wurden zurückgewonnen. Damit konnte die ausserordentliche Ringstabilität des 4-Alkyliden- $\Delta^2$ -5-isoxazolon-Systems gegenüber Basen erneut demonstriert werden.

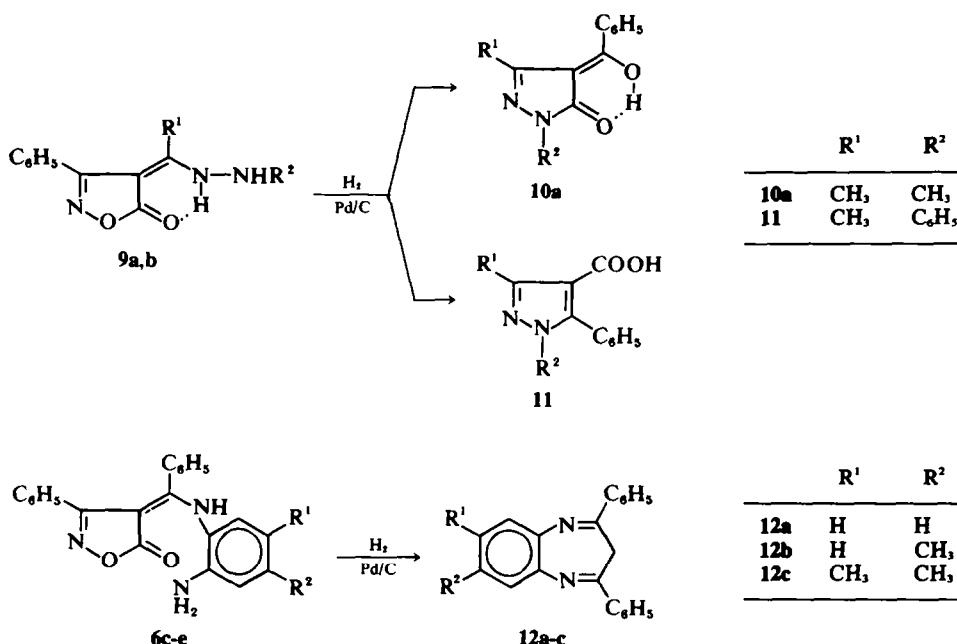
Unter Berücksichtigung einiger von Papini *et al.*<sup>14-16</sup> beschriebenen Umsetzungen vinyloger Carbonsäuren mit Hydrazinen, die unsere Befunde stützen, ist anzunehmen, dass die Autoren die Ergebnisse ihrer Experimente, die z.T. von uns wiederholt wurden, falsch interpretiert haben.

Eine Transformation der 4-( $\alpha$ -Hydroxyalkylden)- $\Delta^2$ -5-isoxazolone 2 mit Hydrazinen in die korrespondierenden 4-Acyl- $\Delta^2$ -5-pyrazolone 10 scheint nach dem Prinzip der Acyl-Lacton-Umlagerung nicht möglich zu sein; die Umwandlung der vinylogen Hydrazine 9a, b bzw.  $\alpha$ -Aminoamide 6c-e in ein Pyrazol- bzw. Diazepin-Ringsystem gelang uns jedoch unter hydrolytischer Ringöffnung der  $\Delta^2$ -5-isoxazolone.<sup>1</sup> Im Fall des 4-[ $\alpha$ -(2-Methylhydrazino)-äthyliden]-

3-phenyl- $\Delta^2$ -5-isoxazolons (9a) erfolgte sogar die Umwandlung in das korrespondierende 4-Benzoyl-2,5-dimethyl- $\Delta^2$ -3-pyrazolon (10a).

#### Spektroskopische Untersuchungen<sup>20</sup>

In den IR-Spektren der  $\Delta^2$ -5-Isoxazolon-Derivate findet sich die Carbonyl-Valenzschwingungsbande in Abhängigkeit vom 4-ständigen Substituenten. Die Band wird von 1800 cm<sup>-1</sup> für das 4-unsubstituierte  $\Delta^2$ -5-Isoxazolon 13 bis zu 1730 cm<sup>-1</sup> für die  $\alpha$ -Äthoxy-, bis 1670 cm<sup>-1</sup> für die  $\alpha$ -Hydroxy- und bis zu 1660 cm<sup>-1</sup> für die  $\alpha$ -Aminoalkylen-Derivate verschoben. Bei den vinylogen Säuren zeigt sich dabei die typische OH-Valenzschwingungsbande im Bereich von 2100 bis 3200 cm<sup>-1</sup>, die auf eine starke inter- und intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung hinweist. Zwei NH-Valenzschwingungsbanden der vinylogen Amide liegen im Intervall von 3050 bis 3360 cm<sup>-1</sup> und deuten ebenfalls auf Chelatisierung hin. Die C=N-Schwingungsbanden des Isoxazol-Ringes



tauchen zwischen 1520 und 1620 cm<sup>-1</sup> auf und interferieren dort mit den aromatischen C=C-Schwingungen.

Im NMR-Spektrum liefert das Hydroxyl-Proton H' der Verbindungen 2a-d ein scharfes Resonanzsignal bei tiefem Feld ( $\tau < -1.8$ ), einer für vinylogen Carbonsäuren typischen Lage.

Die IR-Spektren der Amidinium-enolate 4a-e zeigen NH-Valenzschwingungen im Bereich von 3120 bis 3460 cm<sup>-1</sup>. Die Carbonylbanden sind infolge von Wasserstoffbrückenbindungen soweit zu niedrigeren Frequenzen verschoben, dass sie mit den C=N-bzw. aromatischen C=C-Schwingungsbanden zusammenfallen.

Die wenig charakteristischen NMR-Spektren liefern für die NH-Protonen Multipletts mit  $\tau$ -Werten zwischen 1 und 3.

Die IR-Spektroskopie der Derivate mit bifunktionalen Stickstoffbasen zeigt wiederum eine signifikante Verschiebung der Carbonylfrequenz, hervorgerufen durch Wasserstoffbrückenbindung der NH-Protonen. Bei vinylogen Amididen und Ureiderivaten 8a-f sowie  $\alpha$ -Aminoamiden 6a-f wird die Absorption der Carbonylfrequenz zwischen 1640 und 1740 cm<sup>-1</sup> beobachtet. Dieser Chelatisierungseffekt ist stärker ausgeprägt bei den vinylogen Hydraziden 9a-d, deren C=O-Gruppen bei 1550 bis 1650 cm<sup>-1</sup> absorbieren, dagegen tauchen die Carbonyl-Schwingungsbanden der "symmetrischen" Verbindungen 9e, f bei 1675/1730 cm<sup>-1</sup> auf. Die NH-Schwingungsbanden finden sich im Gebiet zwischen 3040 und 3470 cm<sup>-1</sup>.

Im NMR-Spektrum der Verbindungen 6, 8, 9(a-f) wird eine starke Entschirmung der 1'-ständigen

Tabelle 1. Charakteristische IR- und NMR-Daten der  $\Delta^2$ -5-Isoxazolone 2a, 5, 7c\*

| Substanz | Solvans           | C=O  | OH            | NH            | Solvans           | H <sup>a</sup> | H <sup>b</sup> | H <sup>c</sup>         | H <sup>d</sup>    |
|----------|-------------------|------|---------------|---------------|-------------------|----------------|----------------|------------------------|-------------------|
| 1        | CHCl <sub>3</sub> | 1800 | —             | —             | CDCl <sub>3</sub> | 2.3-2.7<br>(m) | 6.2            |                        |                   |
| 2a       | CHCl <sub>3</sub> | 1690 | 2300-<br>3200 | —             | CDCl <sub>3</sub> | 2.55<br>(s)    | 7.9<br>(s)     | ~2.4†<br>(s)           |                   |
| 5        | KBr               | 1690 | —             | 3050-<br>3360 | DMSO              | 2.55<br>(s)    | 8.1<br>(s)     | 0.6†<br>(s)            |                   |
| 7c       | CHCl <sub>3</sub> | 1730 | —             | —             | CDCl <sub>3</sub> | 2.3-2.8<br>(m) | 3.06<br>(m)    | 5.52<br>(q)            | 8.54 cis<br>(t)   |
|          |                   |      |               |               |                   | 2.3-2.8<br>(m) | 2.91<br>(m)    | 6.17<br>(q)            | 9.05 trans<br>(t) |
|          |                   |      |               |               |                   |                |                | J <sub>cd</sub> = 7 Hz |                   |

\*Von jeder Substanzgruppe wurde eine repräsentative Verbindung ausgewählt; weitere Daten wurden bereits beschrieben.

†mit D<sub>2</sub>O austauschbar s = Singulett t = Triplet q = Quadruplett m = Multiplett.

Tabelle 2. Charakteristische IR- und NMR-Daten der Verbindungen 6a, f, 8a,  $\alpha$ , 9b und f

| Sub-staz | Solvans           | IR-Daten      |               | Solvans           | H <sup>a</sup> | NMR-Daten      |                          |                          |                          |
|----------|-------------------|---------------|---------------|-------------------|----------------|----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|          |                   | C=O           | NH            |                   |                | H <sup>b</sup> | H <sup>c</sup>           | H <sup>d</sup>           | H <sup>e</sup>           |
| 6a       | KBr               | 1685          | 3330/<br>3430 | DMSO              | 2·5<br>(s)     | 8·17<br>(s)    | 2·7–3·6<br>(m)           | -1·3 <sup>x</sup>        | 4·7 <sup>x</sup>         |
| 6f       | KBr               | 1680          | 3120/<br>3200 | DMSO              | 2·58           | 8·08           | 6·25                     | -0·1 <sup>x</sup>        |                          |
| 8a       | KBr               | 1640          | 3370          | DMSO              | 2·6–3·0        | 2·6–3·0<br>(m) | -1·0 <sup>x</sup>        | 3·18 <sup>x</sup>        |                          |
| 8d       | CHCl <sub>3</sub> | 1670/<br>1740 | 3310          | CDCl <sub>3</sub> | 2·9–3·3<br>(m) | 2·9–3·3<br>(m) | -1·3 <sup>x</sup><br>(s) | 2·8 <sup>x</sup><br>(d)  | 7·2                      |
| 9b       | KBr               | 1650          | 3250          | CDCl <sub>3</sub> | 2·64<br>(s)    | 8·0<br>(s)     | 2·8–3·4<br>(m)           | -1·2 <sup>x</sup><br>(s) | -1·2 <sup>x</sup><br>(s) |
| 9f       | KBr               | 1675          | 3450          | DMSO              | 2·6<br>(s)     | 8·07<br>(s)    | 4·2 <sup>x</sup>         |                          |                          |

<sup>a</sup>Austausch mit D<sub>2</sub>O

NH-Protonen beobachtet; auch hier resultiert aus der intra- bzw. intermolekularen Wasserstoffbrückenbindung eine paramagnetische Verschiebung zu  $\tau$ -Werten < 0 ppm.

## EXPERIMENTELLER TEIL

Die IR-Spektren (KBr bzw. CHCl<sub>3</sub>-Lösung) wurden mit dem Perkin-Elmer-Spektralphotometer 237 bzw. 221 (mit Gitter-Prismen-Austauscheinheit), die NMR-Spektren (CDCl<sub>3</sub> bzw. DMSO-d<sub>6</sub>,  $\tau$  = 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.

*Allgemeine Darstellung der 4-( $\alpha$ -Äthoxyalkylen)-3-phenyl- $\Delta^2$ -5-isoxazolone 7a–c (vinylige Ester):* 100 mmol 3-Phenyl- $\Delta^2$ -5-isoxazolon<sup>14</sup> werden mit 200 mmol Orthocarbonatsäuretriäthylester ca. 5 min. unter Rühren bei 140°C gekocht. Beim Abkühlen scheiden sich Kristalle ab. Ausbeuten 74–95%.

*Allgemeine Darstellung der 4-( $\alpha$ -Äthoxyalkylen)-3-phenyl- $\Delta^2$ -5-isoxazolone 2a–c (vinylige Carbonsäuren):* 100 mmol des betreffenden vinyligen Esters 7a–c werden in 100–200 ml 5 proz. Kaliumhydroxid bei 40–50°C gelöst. Nach Abkühlen auf 0°C wird langsam 0·5 N HCl zuge tropft und die anfallenden vinyligen Säuren 2a–c werden abgetrennt. Ausbeuten 90–100%.

4-( $\alpha$ -Hydroxybenzyliden)-3-phenyl- $\Delta^2$ -5-isoxazolon wurde nach Speroni<sup>11</sup> dargestellt.

*4-( $\alpha$ -Aminoäthyliden)-3-phenyl- $\Delta^2$ -5-isoxazolon:* 5: 20·3 g (100 mmol) 4-( $\alpha$ -Hydroxyäthyliden)-3-phenyl- $\Delta^2$ -5-isoxazolon werden mit 6 g (200 mmol) Harnstoff vorsichtig in o-Xylool gelöst und 24 h gekocht. Ausfall beim Abkühlen. Ausbeute 52%. Schmp. 264°C (Eisessig).

Weitere Darstellungen von vinyligen Estern,<sup>16,18,22,31–33</sup> vinyligen Säuren<sup>11–14,16–18,29–33</sup> und vinyligen Amiden<sup>9–15,17,18</sup> sind unter den angegebenen Literaturzitaten zu finden.

*Allgemeine Darstellung der Alkali-enolate 3a, b:* Zu einer siedenden Lösung von 100 mmol der betreffenden vinyligen Carbonsäure 2a, c in o-Xylool wird langsam die äquimolare Menge Alkalialkoholat in Äthanol zuge tropft. Sofortige Abscheidung der Alkali-enolate 3a, b. Ausbeuten quantitativ.

*Allgemeine Darstellung der Enolate 4a–e:* 100 mmol Guanidin- oder Amidin-hydrochlorid werden in äthanolischer Lösung zur Freisetzung der Base mit der äquimolaren Menge Natriumäthylat versetzt. Nach Abfiltration des ausgeschiedenen Natriumchlorids werden 100 mmol der vinyligen Säure 2a–c zugegeben. Nach mehrstündigem Röhren Aufnahme in Acetonitril. Ausbeuten zwischen 41 und 91%.

*Allgemeine Vorschriften zur Darstellung vinyliger Hydrazide 9a–f, Amidide, Ureide 8a–f und  $\alpha$ -Aminoamide 6a–f:*

<sup>a</sup>Aus vinyligen Estern: 100 mmol der vinyligen Ester 7a–c werden mit 100 mmol der betreffenden Stickstoffbase in

Tabelle 3. Dargestellte vinylige Carbonsäure 2b, Ester 7b, c, Amid 5

| Nr. | -3-Phenyl- $\Delta^2$ -5-isoxazolon | Schmp.<br>(in °C)                 | Summen-<br>formel<br>(Mol.-<br>Masse)                                     | Analyse        |              |                |
|-----|-------------------------------------|-----------------------------------|---|----------------|--------------|----------------|
|     |                                     |                                   |   | Ber.<br>Gef.   | C            | H              |
| 2b  | 4-( $\alpha$ -Hydroxypropyliden)    | 82<br>(H <sub>2</sub> O/<br>EtOH) | C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub><br>(217·22)               | 66·35<br>66·30 | 5·10<br>4·98 | 6·45<br>6·37   |
| 5   | 4-( $\alpha$ -Aminoäthyliden)       | 264 (Eis-<br>essig)               | C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub><br>(202·21) | 65·33<br>65·38 | 4·98<br>5·00 | 13·86<br>13·90 |
| 7b  | 4-( $\alpha$ -Äthoxyäthyliden)      | 91<br>(EtOH)                      | C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub><br>(245·27)               | 68·55<br>68·69 | 6·16<br>6·08 | 5·71<br>5·62   |
| 7c  | 4-( $\alpha$ -Äthoxybenzyliden)     | 127<br>(EtOH)                     | C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub><br>(293·31)               | 73·7<br>73·57  | 5·15<br>5·09 | 4·78<br>4·72   |

Tabelle 4. Dargestellte Enolate 4a-e

| Nr. | -3-Phenyl- $\Delta^2$ -5-isoxazolon          | Schmp.<br>(in °C)             | Summen-<br>formel<br>(Mol.-<br>Masse)                                     | Ber. C<br>Gef. | H            | N              |
|-----|--|-------------------------------|---|----------------|--------------|----------------|
| 4a  | Benzamidinium-(4-äthyliden- $\alpha$ -olat)  | 172<br>(EtOH)                 | C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub><br>(323-34) | 66.86<br>66.90 | 5.30<br>5.38 | 13.00<br>13.05 |
| 4b  | Acetamidinium-(4-äthyliden- $\alpha$ -olat)  | 177<br>(H <sub>2</sub> O)     | C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub><br>(261-27) | 59.76<br>59.62 | 5.79<br>5.75 | 16.08<br>15.90 |
| 4c  | Guanidinium-(4-äthyliden- $\alpha$ -olat)    | 210-211<br>(EtOH)             | C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub><br>(262-26) | 54.95<br>54.82 | 5.38<br>5.22 | 21.37<br>21.39 |
| 4d  | Acetamidinium-(4-benzyliden- $\alpha$ -olat) | 216-220<br>(Acetonitril)      | C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub><br>(323-34) | 66.86<br>66.54 | 5.30<br>5.15 | 13.00<br>12.90 |
| 4e  | Guanidinium-(4-benzyliden- $\alpha$ -olat)   | 236-242<br>(H <sub>2</sub> O) | C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub><br>(324-33) | 62.95<br>63.02 | 4.97<br>4.82 | 17.28<br>17.38 |

Tabelle 5. Dargestellte vinyloge Hydrazide 9a-f, Amidide 8a, b, Ureide 8c-f und  $\alpha$ -Aminoamide 6a-f\*

| Nr. | -3-Phenyl- $\Delta^2$ -5-isoxazolon   | Schmp.<br>(in °C)        | Summen-<br>formel<br>(Mol.-<br>Masse)                                     | Analyse        |              |                |
|-----|---|--------------------------|---|----------------|--------------|----------------|
|     |   |                          |   | Ber. C<br>Gef. | H            | N              |
| 6a  | 4-[ $\alpha$ -(2-Aminoanilino)-äthyliden]                                   | 201<br>(EtOH)            | C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub><br>(293-31) | 69.61<br>69.35 | 5.15<br>5.08 | 14.33<br>14.32 |
| 6b  | 4-[ $\alpha$ -(2-Aminoalino)-propyliden]                                    | 208<br>(EtOH)            | C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub><br>(307-34) | 70.34<br>70.45 | 5.58<br>5.62 | 13.67<br>13.72 |
| 6f  | N,N'-bis-[3-phenyl-4-(äthylidenyl)- $\Delta^2$ -5-isoxazolon]-äthylendiamin | 270-280<br>(Acetonitril) | C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub><br>(430-45) | 66.96<br>67.13 | 5.15<br>5.20 | 13.02<br>13.20 |
| 8a  | 4- $\alpha$ -(Guanidino)-benzyliden   | 260-270<br>(Acetonitril) | C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub><br>(306-31) | 66.65<br>66.48 | 4.61<br>4.73 | 18.29<br>18.29 |
| 8b  | 4- $\alpha$ -(Benzamidino)-benzyliden                                       | 272-280<br>(Acetonitril) | C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub><br>(367,39) | 75.19<br>75.20 | 4.66<br>4.59 | 11.44<br>11.38 |
| 8c  | 4- $\alpha$ -(Ureido)-benzyliden  | 230-240<br>(Eisessig)    | C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub><br>(307-3)  | 66.44<br>66.13 | 4.26<br>4.19 | 13.68<br>13.73 |
| 8d  | 4- $\alpha$ -(3-Methylureido)-benzyliden                                    | 221<br>(EtOH)            | C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub><br>(321-32) | 67.28<br>67.43 | 4.71<br>4.82 | 13.08<br>12.89 |
| 8e  | 4- $\alpha$ -(3-Phenylureido)-benzyliden                                    | 247<br>(EtOH)            | C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub><br>(383-39) | 72.05<br>71.84 | 4.47<br>4.43 | 10.96<br>10.83 |
| 8f  | 4- $\alpha$ -(3-Äthylureido)-äthyliden                                      | 200<br>(EtOH)            | C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub><br>(273-28) | 61.53<br>61.35 | 5.53<br>5.64 | 15.38<br>15.36 |
| 9c  | 4- $\alpha$ -(Hydrazino)-äthyliden  | 230-240<br>(Essigester)  | C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub><br>(217-22) | 60.82<br>60.84 | 5.10<br>5.15 | 19.35<br>19.14 |
| 9d  | 4- $\alpha$ -(2-Methylhydrazino)-benzyliden                                 | 222<br>(EtOH)            | C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub><br>(293-31) | 69.61<br>69.52 | 5.15<br>5.24 | 14.33<br>14.19 |
| 9e  | N,N'-Bis[3-phenyl-4-(benzylidenyl)- $\Delta^2$ -5-isoxazolone]-hydrazin     | 240<br>(Acetonitril)     | C <sub>32</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub><br>(526-53) | 72.99<br>72.94 | 4.21<br>4.08 | 10.64<br>10.96 |
| 9f  | N,N'-Bis-[3-phenyl-4-(äthylidenyl)- $\Delta^2$ -5-isoxazolone]-hydrazin     | 230-240<br>(Eisessig)    | C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub><br>(402-4)  | 65.66<br>65.43 | 4.51<br>4.57 | 13.92<br>13.83 |

\*Die Verbindungen 6c-e und 9a, b werden an anderer Stelle beschrieben.<sup>1</sup>

äthanolischer Lösung zwischen 5 min. und 2 h gekocht. Sofortiger Ausfall der Produkte oder Abscheidung bei Kühlung. Ausbeuten für die Verbindungen **8a-f** zwischen 34 und 72%, für **6a-f** und **9a-e** über 70%. <sup>b</sup> Aus vinylogen Carbonsäuren: 100 mmol der vinylogen Säure **2a, c** werden mit der äquimolaren Menge 1,2-Dibase 1 h in Äthanol gekocht. Ausscheiden der Produkte **9a, b** beim Abkühlen. Ausbeuten 75 und 92%. Ebenso lassen sich die vinylogen Hydrazide **9a, f** und die vinylogen Amino amide **6a, f** aus **2a, e** und entsprechenden Dibasen in der Schmelze gewinnen: 5 min. bei 110 bis 130°C unter Umrühen erhitzen. Aufnahme in siedendem Äthanol oder Acetonitril. Ausbeuten zwischen 33 und 54% (geringer als in polaren Solventien).

#### LITERATUR

- <sup>1</sup> W. Müller, U. Kraatz und F. Korte, *Chem. Ber.*, **106**, 332 (1973)
- <sup>2</sup> A. Schrage und G. H. Hitchings, *J. Org. Chemistry*, **16**, 1153 (1951)
- <sup>3</sup> F. Korte und K. H. Büchel, *Angew. Chem.* **71**, 709 (1959)
- <sup>4</sup> H. Wamhoff und F. Korte, *Synthesis*, 151 (1972)
- <sup>5</sup> H. Wamhoff und F. Korte, *Chem. Ber.*, **99**, 2962 (1966)
- <sup>6</sup> H. Wamhoff und F. Korte, *Tetrahedron Letters* (London), 3919 (1966)
- <sup>7</sup> H. Wamhoff und F. Korte, *Chem. Ber.*, **99**, 872 (1966)
- <sup>8</sup> H. Wolfers, U. Kraatz und F. Korte, *Chem. Ber.*, **106**, 874 (1973)
- <sup>9</sup> I. Ya. Postovskii und S. V. Sokolov, *Zhur. Obshchei Khim.*, **29**, 3446 (1959); *C.A.*, **54**, 15 360a (1960)
- <sup>10</sup> S. V. Sokolov und I. Ya. Postovskii, *Zhur. Obshchei Khim.*, **30**, 600 (1960); *C.A.*, **54**, 24 658i (1960)
- <sup>11</sup> E. Mansberg und G. Shaw, *J. Chem. Soc. (London)*, 3467 (1953)
- <sup>12</sup> G. Speroni, *Gazz. Chim. Ital.*, **82**, 691 (1952)
- <sup>13</sup> G. Speroni und E. Giachetti, *Ibid.*, **83**, 192 (1953)
- <sup>14</sup> P. Papini, *Ibid.*, **80**, 844 (1950)
- <sup>15</sup> P. Papini und L. Franco, *Ibid.*, **81**, 230 (1951)
- <sup>16</sup> P. Papini und S. Checchi, *Ibid.*, **82**, 730 (1952)
- <sup>17</sup> A. H. Cook und G. Shaw, *J. Chem. Soc. (London)*, 4466 (1952)
- <sup>18</sup> F. Korte und K. Störiko, *Chem. Ber.*, **94**, 1956 (1961)
- <sup>19</sup> H. Wamhoff, D. Schramm und F. Korte, *Synthesis*, 216 (1971)
- <sup>20</sup> Rao, C. N. R. *Chemical Applications of Infrared Spectroscopy*, Academic Press, New York and London (1963)
- <sup>21</sup> B. A. Porai-Koshits, I. Ya. Kvitko, E. A. Shutkova und T. M. Galkina, *Zhur. Organ. Khim.*, **2**, 174 (1966); *C. A.* **64**, 15 867 g (1966)
- <sup>22</sup> E. B. Knott, *J. Chem. Soc. (London)*, 1482 (1954)
- <sup>23</sup> W. Müller, U. Kraatz und F. Korte, unveröffentlichte Ergebnisse
- <sup>24</sup> A. Maquestiau, Y. van Haverbeke und R. N. Muller, *Tetrahedron Letters* (London), 1147 (1972)
- <sup>25</sup> N. K. Kochetkov und S. D. Sokolov, "Recent Developments in Isoxazole Chemistry", *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 2, S. 365 (1963)
- <sup>26</sup> A. Quilico, "Isoxazoles and Related Compounds", *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Ed. R. Wiley) Vol. 17, S. 143, 145 (1962)
- <sup>27</sup> A. Mustafa, *J. Org. Chem.*, **27**, 4201 (1962)
- <sup>28</sup> G. Cum und G. L. Vecchio, *Gazz. Chim. Ital.*, **93**, 964 (1963)
- <sup>29</sup> G. L. Vecchio, M. Crisafulli und A. S. Pe Loritana, *Sci. Fis. Mat. Nat.*, 223 (1961)
- <sup>30</sup> G. L. Vecchio, G. Lamonica und G. Cum, *Gazz. Chim. Ital.*, **93**, 964 (1963)
- <sup>31</sup> F. P. Doyle, J. C. Hanson, A. Long und J. Naylor, *J. Chem. Soc., (London)* 5850 (1963)
- <sup>32</sup> Y. S. Rao, T. M. Muzyczko und P. Owen, *Chem. Industrie* (London), 36 (1965)
- <sup>33</sup> G. L. Vecchio, G. Lamonica und G. Cum, *Biochim. Appl.*, **10**, 131 (1963)
- <sup>34</sup> A. Hantzsch, *Chem. Ber.*, **24**, 502 (1891)