

Amidoxime, IV¹⁾

Dehydrierung eines β -Hydroxylamino-amidoxims mit Azodicarbonsäureester

Kálmán Harsányi*, Kálmán Takács und Károly Horváth

Forschungslaboratorium der Pharmazeutischen und Chemischen Werke Chinoin, H-1325 Budapest-Ujpest 1, Pf: 110

Eingegangen am 12. März 1974

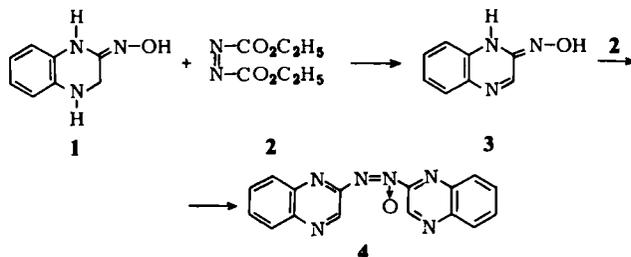
Das aus 2,3-Diphenylacrylonitril (5) durch doppelte Hydroxylamin-Addition erhaltene 3-Hydroxylamino-2,3-diphenylpropionamid-oxim (6) bildet mit dem Azodicarbonester 2 über das β -Nitroso-(isonitroso-)amidoxim 13a/13b 5-Amino-3,4-diphenylisoxazol (7). 7 entsteht aus 13b durch selektive Cyclisierung (zu 16) und nachfolgende selektive Hydroxylamin-Eliminierung. Dieser Prozeß ergab weder das strukturisomere 3-Aminoisoxazol 8 noch das 5-Hydroxylamino-Derivat 15.

Amidoximes, IV¹⁾

Dehydrogenation of a β -Hydroxylamino Amidoxime with Azodicarboxylic Ester

3-Hydroxylamino-2,3-diphenylpropionamide oxime (6), obtained from 2,3-diphenylacrylonitrile (5) by double addition of hydroxylamine, gave with the azodicarboxylate 2 via the β -nitroso-(isonitroso-)amide oxime 13a/13b 5-amino-3,4-diphenylisoxazole (7). From 13b 7 is formed by selective cyclisation (to 16) followed by selective elimination of hydroxylamine. Neither the structural isomer 3-aminoisoxazole 8 nor the 5-hydroxylamino derivative 15 were formed in this process.

In der vorangehenden Mitteilung¹⁾ berichteten wir über die Dehydrierung eines hydrierten cyclischen Amidoxims (1) mit dem Azodicarbonester 2. In erster Stufe wurde dabei eine Azomethinbindung gebildet (3), gefolgt von weiterem Wasserstoffverlust und Kondensation zur Azoxyverbindung 4.



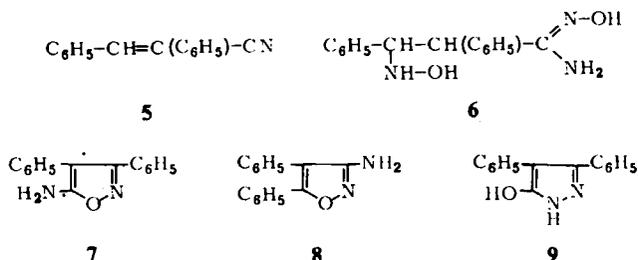
Im Anschluß untersuchten wir die mit 2 ausgeführte Dehydrierung einer Verbindung, die sowohl eine Hydroxylamino- als auch eine Amidoximgruppe enthält. Literatur-

¹⁾ III. Mittel.: K. Harsányi, Cs. Gönczi und D. Korbonits, Liebigs Ann. Chem. 1973, 190.

angaben²⁾ und eigene Erfahrungen¹⁾ ließen eine Dehydrierung der Hydroxylamino-Gruppe als Primärschritt vermuten. Wir wollten daher von einem Hydroxylaminoamidoxim ausgehen, in dem die entstehende Nitrosogruppe mit der Amidoxim-Funktion in intramolekulare Wechselwirkung treten kann. Diese Forderung erschien erfüllbar durch Amidoxime die in β - oder γ -Stellung eine Hydroxylamino-Gruppe enthalten.

Obwohl es für die konjugierte Addition von Hydroxylamin an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen (Ketone, Säuren, Ester) und auch für die nachfolgende Kondensation (Oxim, Hydroxamsäure) mehrere Beispiele gibt³⁾, konnte bisher doch keine doppelte Addition von Hydroxylamin an α,β -ungesättigte Nitrile verwirklicht werden^{3,4)}. So war es z. B. möglich, aus Zimtsäure 3-Hydroxylamino-3-phenylpropionsäure zu bereiten^{3,5)}, aus Zimtsäurenitril entstand dagegen nur das entsprechende Amidoxim^{4,6)}. Um eine doppelte Hydroxylamin-Addition zu erzielen, verwendeten wir 2,3-Diphenylacrylonitril (**5**), das sich bei der konjugierten Addition aktiver als Zimtsäurenitril verhält (siehe z. B. die Addition von HCN⁷⁾ und von Grignard-Verbindungen⁸⁾). Tatsächlich erhielten wir aus 5 3-Hydroxylamino-2,3-diphenylpropionamid-oxim (**6**). Die Reaktion war weder durch Einsatz einer geringeren Menge Hydroxylamin, noch durch Verkürzung der Reaktionszeit in Teilschritte zerlegbar. Eine Addition des Hydroxylamins aufgrund seines ambidenten Charakters am nucleophilen Sauerstoff war im verwendeten wäßrigen Medium – im Einklang mit Erfahrungen von *Belly* et al.⁹⁾ – nicht zu beobachten.

Die Dehydrierung von **6** mit einem oder mehreren Moläquivv. **2** ergab eine Verbindung mit Schmp. 160–161°C und der Zusammensetzung $C_{15}H_{12}N_2O$. Aufgrund des ¹H-NMR-Spektrums, das 10 Aromatenprotonen und zwei nicht an Kohlenstoffatome gebundene Protonen anzeigte, waren die Aminoisoxazole **7** und **8** bzw. das Hydroxypyrazol **9**, alle mit drei Kohlenstoffatomen und zwei vicinalen Heteroatomen im Fünfring, als mögliche Strukturen zu erwägen.



²⁾ E. C. Taylor und F. Yoneda, Chem. Commun. 1967, 199; J. H. Boyer und P. J. A. Frints, J. Org. Chem. 33, 4554 (1968).

³⁾ B. Zeeh und H. Metzger in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 10/1, S. 1112, Thieme, Stuttgart 1971.

⁴⁾ R. Jacquier, J. L. Olive, F. Petrus, und J. Verducci, Bull. Soc. Chim. France 1973, 800.

⁵⁾ T. Posner, Ber. Deut. Chem. Ges. 39, 3519 (1906).

⁶⁾ H. Wolff, Ber. Deut. Chem. Ges. 19, 1507 (1886).

⁷⁾ ^{a)} Zimtsäurenitril: D. T. Mowry, J. Amer. Chem. Soc. 68, 2108 (1946). — ^{b)} 2,3-Diphenylacrylonitril: A. Lapworth, J. Chem. Soc. 83, 995 (1903); E. Knoevenagel und K. Schleussner, Ber. Deut. Chem. Ges. 37, 4067 (1904).

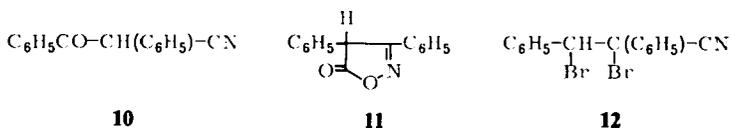
⁸⁾ E. P. Kohler, J. Amer. Chem. Soc. 35, 386 (1906).

⁹⁾ A. Belly, F. Petrus und J. Verducci, Bull. Soc. Chim. France 1973, 1395.

Das Hydroxypyrazol **9** konnten wir ausschließen, da es von *Gruenanger* und *Finzi*¹⁰⁾ aus α -Benzoyl-phenylessigsäureester und Hydrazin auf eindeutigem Weg hergestellt worden und von unserem Produkt verschieden war. Von den Aminoisoxazolen **7** und **8** war **7** schon bekannt: das von *Walther* und *Schickler*¹¹⁾ aus α -Benzoyl-phenylacetonitril (**10**) mit Hydroxylamin gewonnene Produkt stimmt mit dem Dehydrierungsprodukt von **6** überein, ebenso die entsprechenden Diacetylverbindungen¹²⁾.

Obwohl eine über ein Amidoxim-Zwischenprodukt führende Reaktion von **10** zum 3-Aminoisoxazol **8** nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden kann, ist — im Gegensatz zur Oximbildung — eine mit Hydroxylaminsalz bewerkstelligte Umwandlung für die Entstehung eines Amidoxims nicht charakteristisch¹³⁾; auch der von uns beobachtete saure pH-Wert des Reaktionsmediums sprach gegen das Auftreten eines Amidoxims, da letztere mit Säuren zur Salzbildung neigen. Das saure Medium erklärt auch die Entstehung des Isoxazolinons **11**¹⁴⁾, das entweder aus **7** durch Kochen mit Säuren oder durch Verlängerung der Reaktionszeit der Umwandlung **10** \rightarrow **7** in beträchtlicher Menge gebildet wird.

Die Möglichkeit, daß **8** ein Dehydrierungsprodukt von **6** ist, war durch dessen Synthese aus der Dibromverbindung **12** mit Hydroxyharnstoff¹⁵⁾ (als *N*-geschütztem Hydroxylamin) ausgeschlossen worden.



Die Bildung von **7** bei der Dehydrierung von **6** kann man mit der Annahme interpretieren, daß aus **6** durch Einwirkung von **2** nach Abstraktion von zwei Wasserstoffatomen die Nitrosoverbindung **13a** entsteht, welche nach Wanderung des α -Wasserstoffs in die Isonitroso-(Oxim-)Form **13b** übergeht. Die intermediäre Existenz einer Nitrosoverbindung (**13a**) verursachte eine vorübergehende Grünfärbung der Lösung während der Zugabe von **2**. **13** konnte auch durch Einfrieren der Reaktion (Verdünnen mit Wasser) nicht isoliert werden, da die Cyclisierung zu **7** sehr schnell abläuft.

13 und das Zwischenprodukt **14** der früher beschriebenen Synthese¹¹⁾ von **7** unterscheiden sich dadurch, daß **13** anstatt einer Nitrilgruppe über eine Carboxamid-Oxim-Funktion verfügt. Während der Umwandlung **6** \rightarrow **7** konnten wir IR-spektroskopisch (im Bereich 2100–2300 cm^{-1}) keine Nitrilabsorption, d. h. die Bildung von **14** aus **13** beobachten. Da die Abspaltung von Hydroxylamin (**13** \rightarrow **14**) *a priori* wenig wahrscheinlich ist, reagiert wohl **13** über eine Cyclisierung (**16**) und Hydroxylamin-Abspal-

10) *P. Gruenanger, P. V. Finzi*, Atti Accad. Naz. Lincei, Cl. Sci. Fis., Mat. Natur., Rend. **31**, 128 (1961) [C. A. **58** 516 (1963)].

11) *R. Walther und P. G. Schickler*, J. Prakt. Chem. [2] **55**, 305 (1897).

12) Über die Korrektur der Struktur der Diacetylverbindung berichten wir an anderer Stelle.

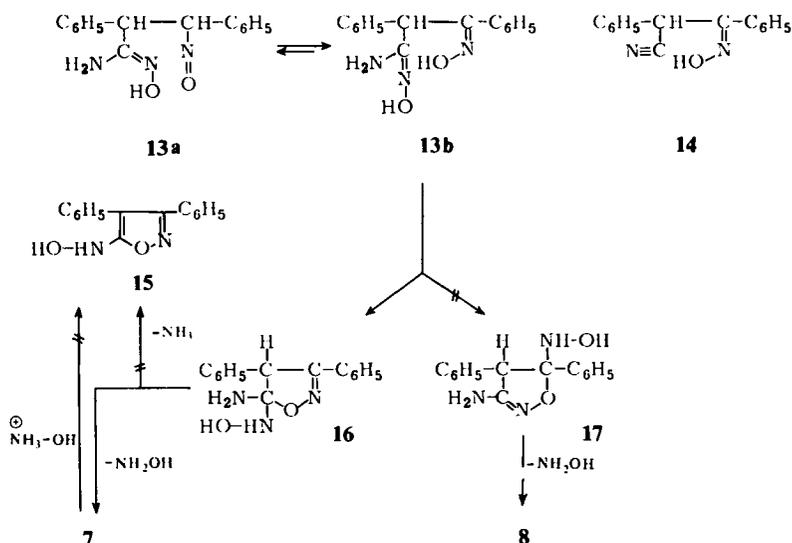
13) *F. Eloy und R. Lenaers*, Chem. Rev. **62**, 167 (1962).

14) *E. P. Kohler und A. H. Blatt*, J. Amer. Chem. Soc. **50**, 504 (1928); *J. S. Griffiths, C. F. Beam und C. R. Hauser*, J. Chem. Soc. C **1971**, 974.

15) *Hoffmann-La Roche, Inc.*, (Erf. *H. Bretschneider, E. Fitz und W. Kloetzer*), US-Pat. 3.242189 (22. März 1966); [C. A. **64** 15891 b (1966)].

tung weiter. Wir müssen dem Cyclisierungsschritt eine eindeutige Selektivität zusprechen, da **13b** zwei C=N–OH-Gruppierungen (Ketoxim und Amidoxim) enthält. Von den zwei möglichen intramolekularen Additionen führt nur diejenige des Ketoxim-Hydroxyls an der Amidoxim-C=N-Doppelbindung (**16**) zu **7**. Eine Addition im entgegengesetzten Sinne (**17**) würde nämlich gerade 3-Aminoisoxazol **8** liefern.

Ein Isoxazolring kann aus **16** durch zwei verschiedene Eliminierungsschritte entstehen. Eine Abspaltung von Hydroxylamin führt zu **7**, während das Austreten von Ammoniak das noch unbekannte Hydroxylaminoderivat **15** ergeben würde. Die Selektivität der Eliminierung kann durch die verschiedene Stabilität der Produkte **7** bzw. **15** erklärt werden. Diese Ansicht wird auch durch die Tatsache gestützt, daß die Aminogruppe von **7**, obwohl sie leicht gegen Hydroxyl ausgetauscht werden kann (Bildung von **11**), mit Hydroxylaminhydrochlorid^{1,16)} kein **15** ergibt.



Für die Mikroanalysen danken wir Herrn *I. Rempert*, für die technische Hilfe Frau *A. Kállai*.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert, die UV-Spektren wurden mit dem Unicam SP-800, die IR-Spektren mit dem Zeiss IR-20, die NMR-Spektren mit dem Perkin-Elmer R-12 Spektrometer aufgenommen.

3-Hydroxylamino-2,3-diphenylpropionamid-oxim (6): Eine warme Lösung von 30.8 g (0.15 mol) 2,3-Diphenylacrylonitril (**5**)¹⁷⁾ in 600 ml Äthanol wurde mit Hydroxylamin versetzt, das aus 31.2 g (0.45 mol) Hydrochlorid in 120 ml Wasser mit NaHCO_3 freigesetzt wurde. Nach 16 h Kochen destillierte man das Äthanol ab, gab 200 ml Wasser zu und filtrierte das Produkt ab. Umkristallisieren aus 260 ml Äthanol ergab 16.6 g (41 %) **6**, Schmp. 175°C.

¹⁶⁾ J. A. Elvidge und R. P. Linstead, J. Chem. Soc. **1952**, 5000; A. Foucaud und C. Gadreau, Bull. Soc. Chim. France **1966**, 995.

¹⁷⁾ S. Wawzonek und E. M. Smolin, in Org. Syn. Coll. Vol. 3, S. 715, John Wiley, New York 1955.

IR: 3483, 3382 (NH₂), 3600–2800 (OH), 3280 (NH) 1669 cm⁻¹ (C=N). — NMR (in [D₆]-DMSO): δ 4.52, 3.70 ppm (d, 2H, CH, *J* = 11 Hz), 7.2 (s, 10 arom. H). — UV (in Äthanol): nicht charakteristisch, λ_{max} 251, 257 und 263 nm (schwach).

C₁₅H₁₇N₃O₂ (271.3) Ber. C 66.40 H 6.32 N 15.49 Gef. C 66.39 H 6.03 N 15.45

5-Amino-3,4-diphenylisoxazol (7)

a) Aus **6** mit Azodicarbonsäure-diäthylester (**2**): In eine Lösung von 8.13 g (0.030 mol) **6** in 45 ml Dimethylformamid wurden unter Rühren während 5 min 5.4 g (0.031 mol) **2** eingetropft. Die Temperatur stieg bis 55°C. Die bei Zugabe von **2** augenblicklich auftretende Grünfärbung schlug nach Rosa um. Die Farbe verblaßte allmählich beim Rühren bei Raumtemperatur. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. bei maximal 100°C Badtemperatur kochte man den Rückstand mit 5 × 20 ml Wasser aus. Aus der wäßr. Lösung schied sich 4.15 g *N,N'*-Diäthoxycarbonylhydrazin aus (Schmp. 130°C). Umkristallisieren des Rückstandes (6.3 g, 89%, Schmp. 155–158°C) aus 25 ml Toluol ergab 5.45 g (77%) **7** vom Schmp. 160–162°C. Das Produkt zeigte mit dem auf bekannte Weise nach b) hergestellten **7** identische Spektren und keine Schmelzpunktsdepression. Goß man nach Zugabe von **2** das Reaktionsgemisch gleich auf die dreifache Menge Wasser, so war der Schmelzbereich des Rohproduktes (6.3 g) breiter (148–155°C), doch war durch Kristallisieren nur **7** und kein nicht cyclisiertes Produkt (**13**) zu gewinnen.

Das während der Reaktion abgespaltene Hydroxylamin wurde potentiometrisch titriert bzw. durch seine violette Farbreaktion mit *p*-Benzochinon¹⁸⁾ nachgewiesen.

b) Aus *α*-Benzoyl-phenylacetoneitril (**10**)¹⁹⁾ und Hydroxylamin-hydrochlorid¹¹⁾: Nach 1stdg. Kochen der Reaktionspartner änderte sich der pH-Wert von 4–5 nach 1–2. Es ist zweckmäßig, das rohe **7** (62%, Schmp. 148–154°C) erst durch Auslaugen mit Alkali vom Isoxazolinon **11** zu befreien und dann aus 90proz. Äthanol oder Toluol zu kristallisieren. Der angegebene Schmelzpunkt wird nur nach wiederholtem Umkristallisieren erreicht. Aus der Mutterlauge der ersten Kristallisation kann man durch Ausfällen mit Wasser und nachfolgendes Umkristallisieren aus Essigsäure oder Toluol das Isoxazolin-5-on **11** gewinnen (Zers.-P. 159°C¹⁴⁾).

Wurde die Reaktion durch 15stdg. Kochen ausgeführt, so erhielten wir nur **11** (47% nach Umkristallisieren, Zers.-P. 159°C).

Die auf beiden Wegen hergestellten Produkte **7** geben das gleiche Diacetylderivat¹²⁾, Schmp. 144–145°C¹¹⁾, wobei aufgrund des IR-Spektrums in festem Zustand (KBr): 3430, 3290, 3170 (NH₂, =NH), 1639, 1511, 1485 und 1440 cm⁻¹ (Isoxazol-Gerüstschiwingung) nicht zu entscheiden ist, ob ein Amino- oder Imino-Tautomeres vorliegt bzw. ein Gemisch aus beiden. In Chloroformlösung zeigt das Spektrum charakteristische Banden für primäres Amin: 3500, 3408 (NH₂), 1648, 1515, 1490 cm⁻¹ (Isoxazol-Gerüstschiwingung). — NMR (in CDCl₃): δ 7.1–7.7 ppm (m, 10 arom. H), 4.6 breit (2H, NH₂). — UV (in Äthanol): λ_{max} 266 nm.

3,4-Diphenyl-2-isoxazolin-5-on (**11**)¹⁴⁾: Eine Lösung von 2.36 g (0.01 mol) **7** wurde mit einem Gemisch von 20 ml Äthanol und 10 ml *N* HCl 15 h gekocht. Das auskristallisierende Produkt (**11**, 1.7 g, 72%, Zers.-P. 157–159°C) zeigte die in der Literatur¹⁴⁾ beschriebenen IR- und NMR-Spektren und Schmp. — UV (in Äthanol): λ_{max} 233 und 305 nm.

¹⁸⁾ E. van Hulle in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 2, S. 634; Thieme, Stuttgart 1953. — G. Milch, Privatmitteil.

¹⁹⁾ J. F. M. Wajon und J. F. Arens, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **76**, 65 (1957).

3-Amino-4,5-diphenylisoxazol (**8**): Eine gerührte Lösung von 2.4 g (0.06 mol) NaOH in 24 ml Wasser wurde bei 5–10°C mit 1.5 g (0.02 mol) Hydroxyharnstoff²⁰⁾ versetzt. Zu dieser Lösung tropfte man in 30 min 7.3 g (0.02 mol) *2,3-Dibrom-2,3-diphenylpropionitril*²¹⁾ (**12**) in 55 ml Dioxan. Man rührte 8 h weiter und ließ 2 d im Kühlschrank stehen. Nach Zugabe von 200 ml Wasser filtrierte man den Niederschlag ab und kristallisierte aus Cyclohexan und 50proz. Äthanol um; 1.2 g (25%), Schmp. 147°C.

Das IR-Spektrum ist analog dem von **7**, in KBr: 3452, 3309, 3209 (NH₂, =NH), 1658, 1539, 1464 und 1451 cm⁻¹ (Isoxazol-Gerüstschiwingung), in Chloroformlösung: 3500, 3409 (NH₂), 1650, 1540, 1465, 1450 cm⁻¹ (Isoxazol-Gerüstschiwingung). — NMR (in CDCl₃): δ 4.0 ppm (2H, NH₂), 7.2–7.8 (m, 10 arom. H). — UV (in Äthanol): λ_{max} 268 nm.

C₁₅H₁₂N₂O (236.2) Ber. C 76.26 H 5.09 N 11.86 Gef. C 76.04 H 5.02 N 11.92

²⁰⁾ R. Deghenghi, in Org. Syn. Bd. 40, S. 60. John Wiley, New York — London 1960.

²¹⁾ H. Bauer und H. Moser, Ber. Deut. Chem. Ges. 40, 918 (1907).