

Eine neuartige Umlagerung von 2-Amino-3-phenacyl-1,3,4-oxadiazoliumhalogeniden mit Hydroxylamin

P. Köckritz und A. Hetzheim¹⁾

Greifswald, Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Fachbereich Chemie, Institut für Organische Chemie

R. Radeglia

Berlin, Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung, Außenstelle Berlin-Adlershof

Eingegangen am 7. Februar 1996

Herrn Prof. Dr. H. Suschitzky zum 80. Geburtstag in Verbundenheit gewidmet

A Novel Rearrangement of 2-Amino-3-phenacyl-1,3,4-oxadiazolium Halides with Hydroxylamine

Abstract. The reaction of 2-amino-3-phenacyl-1,3,4-oxadiazolium bromides **1** with hydroxylamine at various pH values is investigated. The intermediate oximes **6** undergo both BECKMANN rearrangement to the semicarbazide derivatives

7 and BECKMANN fragmentation to the benzonitriles **9**. The structure of the compounds **7** was elucidated by special decoupling techniques of the ¹³C-¹H NMR. spectra.

Nach unseren bisherigen Untersuchungen reagieren 2-Amino-5-alkyl(aryl)-3-phenacyl-1,3,4-oxadiazoliumbromide **1** mit N-Nucleophilen zu Heterocyclen, die auf anderem Wege nicht oder nur schwer zugänglich sind [1]. So erhält man mit Ammoniak bzw. Aminen 1-Acylamino-2-amino-4-arylimidazole [2], mit Hydrazinen hingegen 4-Acylamino-3-imino-4,5-dihydro-1,2,4-triazine [3]. Entsprechend sollte als weiteres interessantes N-Nucleophil Hydroxylamin mit **1** unter Ringtransformation zu den bisher nicht beschriebenen 1-Acyl-2-hydroxylamino-imidazolen **3** bzw. 1-Acylamino-2-aminoimidazol-3-oxiden **4** führen. Überraschenderweise nimmt diese Reaktion jedoch einen anderen Verlauf.

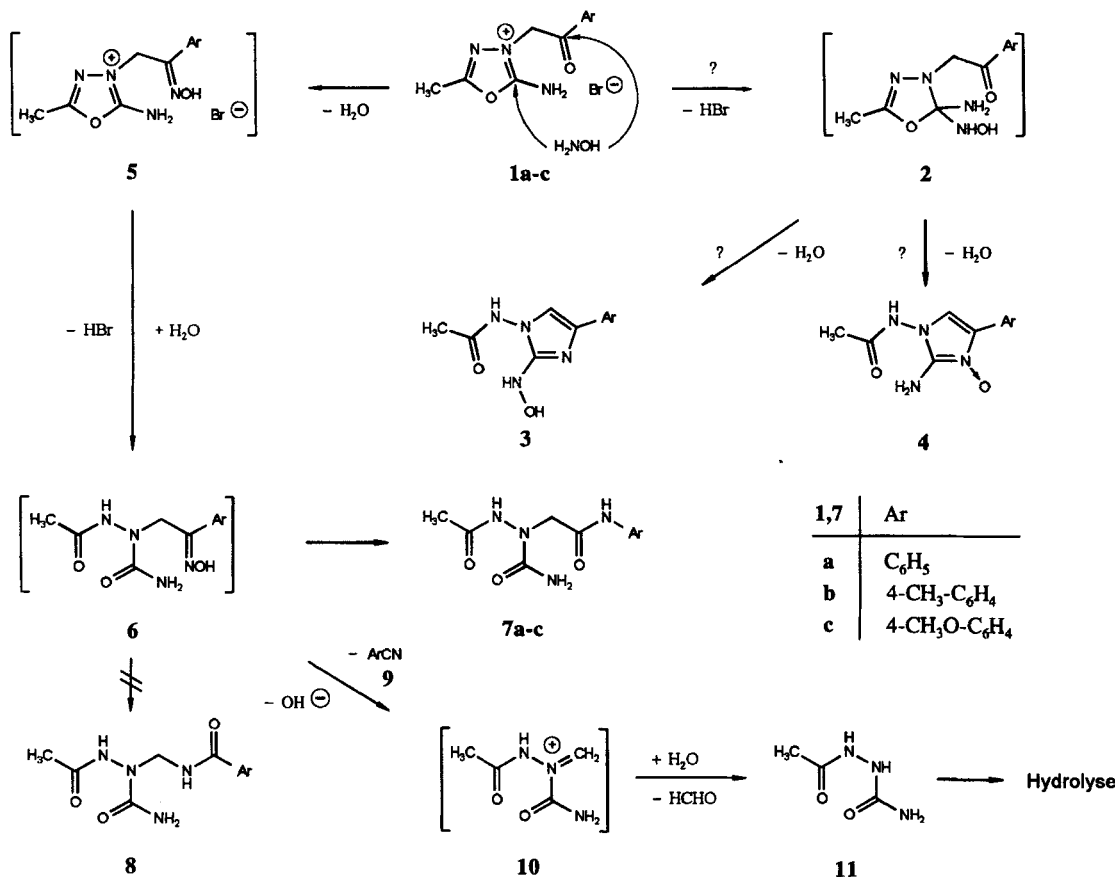
Ergebnisse und Diskussion

Die Umsetzung der 2-Amino-5-methyl-3-phenacyl-1,3,4-oxadiazoliumbromide **1** mit Hydroxylamin-Lösung bzw. Hydroxylammoniumchlorid/Natriumacetat in Wasser bei Raumtemperatur führt unabhängig vom molaren Verhältnis der Reaktionspartner sehr schnell zu bräunlichen und stark schäumenden Lösungen, in denen sich dünnschichtchromatographisch bis zu acht Produkte erkennen lassen. Auch beim Einsatz anderer

Lösungsmittel, wie Ethanol, Acetonitril, DMSO sowie deren Mischungen mit Wasser, ist kein einheitlicher Reaktionsverlauf zu beobachten. Somit kann die Bildung der erwarteten Imidazol-Derivate **3** und **4** unter diesen Bedingungen weder bewiesen noch ausgeschlossen werden. Von Interesse ist allerdings die Beobachtung, daß bei jedem Experiment die Benzonitrile **9** entstehen, die am Geruch erkennbar sind und chromatographisch nachgewiesen werden können. Dieses läßt sich nur mit einem Primärangriff des Hydroxylamins an der Carbonylgruppe von **1** erklären. Damit verhält sich Hydroxylamin hinsichtlich seiner Regioselektivität bei dieser Reaktion analog zu 4-Nitrophenylhydrazin [4].

Um zu einem einheitlicheren Reaktionsablauf zu gelangen, setzten wir **1** mit Hydroxylammoniumchlorid ohne Zugabe von Hilfsbasen in Wasser bei 25–50 °C (je nach Löslichkeit von **1**, kurzfristig auch max. 70 °C möglich) um. Dabei sinkt der pH-Wert von 3–4 auf 1–2 (etwa 2 Std.), und es lassen sich bereits nach etwa einer Stunde wieder die Benzonitrile **9** nachweisen. Aus den klaren und farblosen Reaktionslösungen kristallisieren nach längerem Stehenlassen die 1-Acetyl-2-aryl-carbamoylmethyl-semicarbazide **7** in Ausbeuten von 27

¹⁾ Teil des Vortrages von A. Hetzheim, "1,3,4-Oxadiazoliumhalogenide als Synthesebaustein für Stickstoffheterocyclen", 2. Fachtagung über Iminiumsalze, Stimpfach/Rechenberg, 20. - 22.09.1995

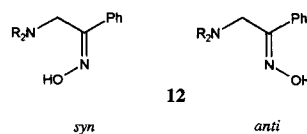


Schema 1

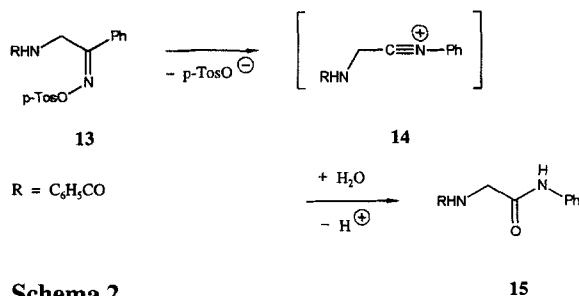
bis 51 Prozent aus (Schema 1). Der Einsatz anderer Lösungsmittel sowie Temperaturen über 70 °C führen zu wesentlich schlechteren Ausbeuten von **7** und zu Zeretzungsprodukten.

Der Reaktionsverlauf läßt sich dahingehend zusammenfassen, daß die 2-Amino-5-methyl-3-phenacyl-1,3,4-oxadiazoliumbromide **1** im sauren und neutralen Milieu mit Hydroxylamin bevorzugt unter Oximbildung reagieren. Es ist anzunehmen, daß analog zur Reaktion von **1** mit 4-Nitrophenylhydrazin [4] über die Zwischenstufe **5** unter Aufspaltung des 1,3,4-Oxadiazolringes zunächst die unter den Reaktionsbedingungen nicht beständigen Oxime **6** entstehen. Die klassische BECKMANN-Umlagerung der Oxime **6** führt dann zu den Semicarbazid-Derivaten **7**. Die isomeren 1-Acetyl-2-arylaminomethyl-semicarbazide **8** sind nicht nachweisbar (vgl. Strukturdiskussion). Gleichzeitig werden durch Fragmentierung (BECKMANN-Reaktion 2. Art [5]) unter Eliminierung von OH⁻ und dem intermediären Iminiumion **10** die Benzonitrile **9** gebildet. Kationen vom Typ **10** hydrolysieren spontan zum sekundären Amin und zur Carbonylverbindung [6], wobei sich hier weder das 1-Acetylsemicarbazid **11** noch Formaldehyd nachweisen ließen. Das Semicarbazid **11**, das in wäßriger, insbesondere saurer Lösung nicht beständig ist [7],

wird vermutlich unter den genannten Bedingungen vollständig zu Essigsäure, Hydrazin, CO₂ und NH₃ abgebaut. Die Semicarbazide **6** lassen sich als α-Aminoacetophenonoxime der allgemeinen Formel **12** auffassen, die von GROB und Mitarb. [6, 8] eingehend untersucht wurden.



Diese Verbindungen fragmentieren ausnahmslos, einige bereits während der Synthese, zu Benzonitril, sekundärem Amin und Formaldehyd. Durch Veretherung bzw. Veresterung der Oxim-OH-Gruppe läßt sich die *syn-anti*-Isomerisierung unterbinden, und es konnte nachgewiesen werden, daß diese Fragmentierung sowohl aus der *anti*-Form ("günstige" *trans*-Eliminierung, rel. RG ≈ 10³) als auch aus der *syn*-Form ("ungünstige" *cis*-Eliminierung, rel. RG ≈ 1) möglich und somit nicht stereospezifisch ist. Im Vergleich dazu läuft die stereospezifische BECKMANN-Umlagerung von Acetophenonen ohne α-Aminogruppe etwa um den Faktor 10³ langsamer ab als die Fragmentierungen von **12** [6].



Schema 2

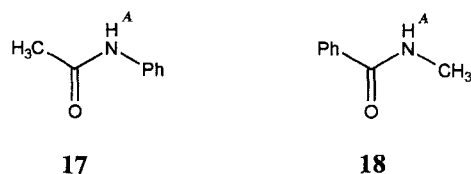
Die Verhältnisse verändern sich jedoch grundlegend, wenn die α -Aminogruppe in **12** acyliert wird. So bildet sich bei der Solvolyse von *syn*- α -Benzoylaminoacetophenonoxim-tosylat **13** in wäßrigem Ethanol zu 70 Prozent das "normale" BECKMANN-Produkt Hippursäureanilid **15** (Schema 2). Gleichzeitig entstehen geringe Mengen Benzonitril, das als Fragmentierungsprodukt der für BECKMANN-Umlagerungen angenommenen Zwischenstufe vom Typ **14** angesehen werden muß. Benzonitril als Produkt einer *cis*-Eliminierung aus **13** entsteht nicht, das heißt, die für Verbindungen der Art **12** charakteristische Fragmentierung läuft als Folge der *N*-Benzoylierung hier nicht mehr ab.

Das im vorliegenden Falle als Zwischenstufe auftretende Oxim **6** ordnet sich demzufolge hinsichtlich seines Solvolyseverhaltens zwischen die α -Aminoacetophenonoxime **12** und entsprechend *N*-acylierte Vertreter, wie **13**, ein. Dabei lassen sich das gebildete BECK-

MANN-Umlagerungsprodukt **7** nur aus der *syn*-Form von **6**, das BECKMANN-Fragmentierungsprodukt Benzonitril **9** zusätzlich auch aus der *anti*-Form von **6** erklären. Aufgrund der von GROB und Mitarb. [6] ermittelten RG-Unterschiede, sowohl der Fragmentierungen untereinander als auch im Vergleich zur BECKMANN-Umlagerung, nehmen wir an, daß das Oxim **6** aus der möglicherweise allein existenten *syn*-Form heraus reagiert. Ob bei der hier besprochenen Umsetzung Benzoisonitrile gebildet werden, kann nicht ausgeschlossen werden, da diese unter derartigen Reaktionsbedingungen sofort hydrolysiert würden.

Die spektroskopischen Daten der nach der Umsetzung von **1** mit Hydroxylammoniumchlorid isolierten Produkte zeigen, daß es sich dabei nicht um die Oxime **6**, sondern um die isomeren Semicarbazide **7** oder **8** handelt. So stimmen die NMR-Spektren sehr gut mit denen der Verbindung **16** [9] überein (vgl. Tab. 1), womit das Strukturelement des 2-substituierten 1-Acetylsemicarbazids in **7** bzw. **8** bewiesen ist.

Den ersten Hinweis für die Entscheidung zwischen den isomeren Strukturen **7** und **8** lieferte ein Vergleich der chemischen Verschiebung des N(H^A) zugeordneten Signals im ¹⁵N-NMR-Spektrum von Verbindung **7a**



$\delta(^{15}\text{N}) = -247.0$ ppm (DMSO) [8] $\delta(^{15}\text{N}) = -280.1$ ppm (CHCl₃) [9]

Tab. 1 Ausgewählte NMR-Daten der Verbindungen **7** und **16** (Meßbedingungen siehe exp. Teil, δ in ppm)

| | | 16 | 7a R = H | 7b R = Me | 7c R = OMe |
|-------------------------|-----------------|---------|-------------|--------------|---------------|
| $\delta(^1\text{H})$ | CH ₃ | 1.79 | 1.92 | 1.91 | 1.91 |
| | CH ₂ | 4.60 | 4.05 | 4.03 | 4.03 |
| | NH ^A | | 10.47 | 10.41 | 10.32 |
| | NH ^B | 10.62 | 10.16 | 10.18 | 10.16 |
| | | | | | |
| $\delta(^{13}\text{C})$ | CH ₃ | 20.65 | 20.71 | 20.77 | 20.80 |
| | C-1 | 168.75 | 170.67 | 170.70 | 170.70 |
| | C-2 | 41.13 | 53.65 | 53.62 | 53.48 |
| | C-3 | 138.17 | 167.69 | 167.48 | 167.22 |
| | C-4 | 159.54 | 157.94 | 157.98 | 158.06 |
| $\delta(^{15}\text{N})$ | NH ^A | | -252.33 | | |
| | NH ^B | -228.37 | -236.07 | | |
| | NH ₂ | -302.83 | -304.68 | | |
| | N-1 | -275.54 | -279.34 | | |

(siehe Tab. 1) mit denen der beiden Amide **17** und **18**. Die von uns gemessene Verschiebung läßt sich mit dem entsprechenden Signal des Acetanilids **17** sehr gut in Einklang bringen. Im Benzoesäuremethylanilid **18**, das mit der Struktur **8** vergleichbar wäre, ist das betreffende Signal deutlich zu höherem Feld verschoben.

Da in den Massenspektren die für die Struktur **7** zu erwartende Abspaltung substituierter Aniline nicht zweifelsfrei erkennbar ist, war der endgültige Strukturbeleg nur mit Hilfe der ¹³C-NMR-Spektroskopie möglich. So kann die Lage der vier ¹³C-NMR-Signale des Phenylrings problemlos mit Hilfe der für monosubstituierte Benzole abgeleiteten Inkremente [12] mit der Gruppe CH₃CONH- (entsprechend Struktur **7**), nicht aber durch den Rest NH₂CO- (entsprechend Struktur **8**) erklärt werden. Die selektive Entkopplungsleistung ausgewählter Protonen mit kleiner Entkopplungsleistung im gated decoupling ¹³C-¹H-NMR-Spektrum von **7a** belegt u.a. eindeutig die vicinale Kopplung (³J_{CH} ≈ 4 Hz) zwischen dem H^A-Atom der Anilidgruppe und den *ortho*-C-Atomen des Phenylrings (C-5) (vgl. auch die in

Abb. 1 dargestellten Spektrenausschnitte). Dieses Resultat beweist zweifelsfrei die Struktur **7**. Das Entkopplungsexperiment ermöglicht darüber hinaus die sichere Zuordnung der ^{13}C -NMR-Signale der drei Carbonyl-C-Atome C-1, C-3 und C-4.

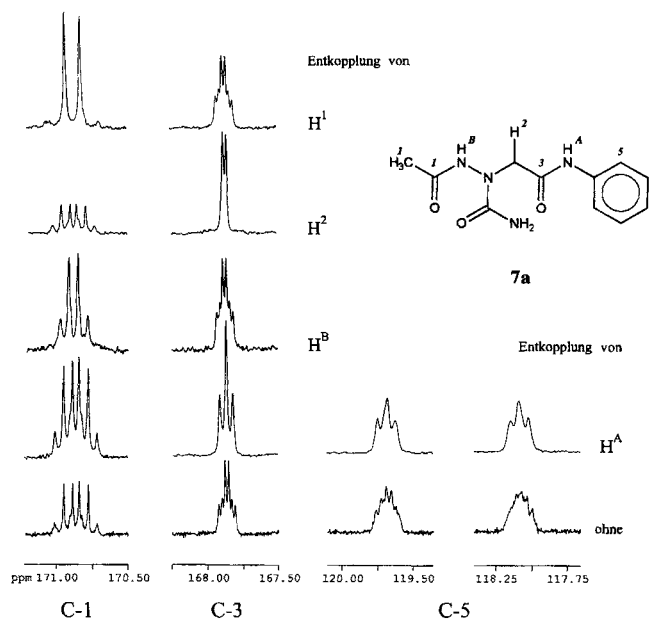


Abb. 1 Selektive Entkopplung ausgewählter Protonen des gated decoupling ^{13}C - ^1H -NMR-Spektrums von Verbindung **7a** (Meßbedingungen siehe exp. Teil)

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroheiztisch nach Boëtius bestimmt und sind nicht korrigiert. Die 1,3,4-Oxadiazoliumbromide **1** stellten wir nach Literaturvorschrift [13] her. Zur Aufnahme der Spektren dienten folgende Geräte: UV: Lambda 19, Fa. Perkin Elmer, qualitative Messung in Methanol. = IR: Nicolet 205, KBr-Pressling. NMR: DMX 400, Fa. Bruker, 100.62 bzw. 400.13 MHz (für ^{13}C - ^1H -Entkopplungsexperiment von Verbindung **7a**), sowie ARX 300, Fa. Bruker, 300.14 MHz (für ^1H , TMS intern), 75.47 MHz (für ^{13}C , ^1H -Breitbandentkopplung, TMS intern) und 30.42 MHz (für ^{15}N , ^1H -Breitbandentkopplung, CH_3NO_2 extern) für alle anderen Messungen; Lösungsmittel: DMSO- d_6 . MS: M 40, Fa. AMD Intectra, 70 eV, Direkteinlaß.

1-Acetyl-2-phenylcarbamoylmethyl-semicarbazid (**7a**)

Zu einer Lösung von 2,98 g (10 mmol) **1a** ($\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$) in 50 ml Wasser gibt man unter Rühren 1,04 g (15 mmol) Hydroxylammoniumchlorid. Nach 3stündigem Rühren bei ca. 25 °C hat die Lösung einen pH-Wert von 1–2 erreicht, und Verbind-

ung **7a** beginnt auszufallen. Man läßt das Gemisch einen Tag bei Raumtemperatur stehen, saugt ab, wäscht mit Wasser und Ethanol und trocknet an der Luft.

Ausb. 1,27 g (51%), farblose Kristalle (Ethanol), F. 212–226 °C (Zers.).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$ (250,3) Ber. C 52,8 H 5,6 N 22,4
Gef. C 52,7 H 5,7 N 22,2

UV: $\lambda_{\text{max}} = 242,5 \text{ nm}$. – IR (ν, cm^{-1}): 3417, 3204, 3140 (NH); 3066, 3043 (ar. CH); 1692, 1664 (Amid). – MS (220 °C, m/e (%)): 250 (12) (M^+); 207(33) ($\text{M}-\text{CH}_3\text{CO}$).

Das gleiche Ergebnis erhält man, wenn das Reaktionsgemisch 30 Minuten im Ölbad bei max. 70 °C gerührt und nach dem Stehenlassen bei Raumtemperatur, wie oben beschrieben, aufgearbeitet wird. Das Rohprodukt ist ocker gefärbt. Ausb. 1,20 g (48%).

1-Acetyl-2-(4-methylphenyl)carbamoylmethyl-semicarbazid (**7b**)

Die Mischung von 1,56 g (5 mmol) **1b** ($\text{Ar} = 4-\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$) und 0,52 g (7,5 mmol) Hydroxylammoniumchlorid in 75 ml Wasser wird 3 Stunden im Ölbad bei 50 °C gerührt. Danach läßt man die klare Lösung 3 Tage bei Raumtemperatur stehen. Das auskristallisierte Produkt **7b** wird, wie für **7a** beschrieben, isoliert und getrocknet.

Ausb. 0,65 g (49%), farblose Kristalle (Ethanol), F. 202–210 °C (Zers.).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ (264,3) Ber. C 54,5 H 6,1 N 21,2
Gef. C 54,6 H 6,2 N 21,1

IR (ν, cm^{-1}): 3419, 3242, 3124 (NH); 3060, 3039 (ar. CH); 1693, 1662 (Amid). – MS (200 °C, m/e (%)): 264 (20) (M^+); 221(40) ($\text{M}-\text{CH}_3\text{CO}$),

1-Acetyl-2-(4-methoxyphenyl)carbamoylmethyl-semicarbazid (**7c**)

1,64 g (5 mmol) **1c** ($\text{Ar} = 4-\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$) werden, wie für **7b** beschrieben, mit 0,52 g (7,5 mmol) Hydroxylammoniumchlorid umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausb. 0,38 g (27%), farblose, verfilzte Nadelchen (Ethanol), F. 209–222 °C (Zers.).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$ (280,3) Ber. C 51,4 H 5,8 N 20,0
Gef. C 51,6 H 5,7 N 19,9

IR (ν, cm^{-1}): 3427, 3276 (NH); 3059, 3013 (ar. CH); 1694, 1652 (Amid). – MS (220 °C, m/e (%)): 280 (23) (M^+); 237 (7) ($\text{M}-\text{CH}_3\text{CO}$).

Literatur

- [1] A. Hetzheim, in: Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band E 8c, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1994, S. 526
- [2] A. Hetzheim, O. Peters, H. Beyer, Chem. Ber. **100** (1967) 3418
- [3] A. Hetzheim, J. Singelmann, Liebigs Ann. Chem. **749** (1971) 125
- [4] J. Ulbricht, A. Hetzheim, Veröffentlichung in Vorbereitung
- [5] Zur Chemie der Oxime und der BECKMANN-Umlagerung sowie -Fragmentierung siehe die folgenden Über-

sichtsarbeiten:

- a) B. Unterhalt, in: Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. E 14b/Teil 1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1990, S. 287;
b) H. Metzger, *ibid.*, Bd. X/4, 1968, S. 1;
c) R. E. Gawley, *Org. Reactions* **35** (1988) 1;
d) L. G. Donaruma, W. Z. Heldt, *ibid.* **11** (1960) 1;
e) C. A. Grob, *Angew. Chem.* **81** (1969) 543;
f) C. A. Grob, P.W. Schiess, *ibid.* **79** (1967) 1
- [6] H. P. Fischer, C. A. Grob, E. Renk, *Helv. Chim. Acta* **45** (1962) 2539
- [7] O. Widman, A. Cleve, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **31** (1898) 378
- [8] H. P. Fischer, C. A. Grob, *Helv. Chim. Acta* **46** (1963) 936
- [9] P. Köckritz, A. Hetzheim, unveröffentlicht
- [10] P. W. Westermann, J. D. Roberts, *J. Org. Chem.* **43** (1978) 1177
- [11] J. Dorie, B. Mechin, G. Martin, *Org. Magn. Reson.* **12** (1980) 229
- [12] H.-O. Kalinowski, S. Berger, S. Braun, *¹³C-NMR-Spektroskopie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1984, S. 285, 286
- [13] H. Beyer, A. Hetzheim, *Chem. Ber.* **97** (1964) 1031

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. A. Hetzheim

Institut für Organische Chemie der Universität Greifswald

Soldtmanstraße 16

D-17489 Greifswald, Germany