

Neue acetonysubstituierte Azole
III. Umlagerung von 3-Acetyl-1,2,4-oxadiazolen
in 3-Acylamino-isoxazole¹

Börries Kübel

Hoechst AG, D-6230 Frankfurt/Main 80, Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen 19. Oktober 1982. Angenommen 2. November 1982)

New Acetonysubstituted Azoles, III. Rearrangement of 3-Acetyl-1,2,4-oxadiazoles to 3-Acylamino-isoxazoles

3-Acetyl-1,2,4-oxadiazoles on treatment with strong bases rearrange via their enolates by simultaneous cleavage of one N—O-bond and forming of another N—O-bond to 3-acylamino-isoxazoles.

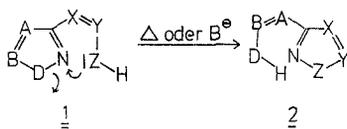
(Keywords: Enolate; Isoxazole; Ketone; Mononuclear rearrangement; 1,2,4-Oxadiazole)

Einleitung

Monocyclische Umlagerungen von Heteroaromaten wurden in allgemeiner Form zuerst von *Boulton* und *Katritzky* beschrieben². Sie folgen dem Schema $\mathbf{1} \rightarrow \mathbf{2}$, wobei $A = B - D$ und $X = Y - Z$ wahlweise $C = C - N$, $C = N - N$, $N = C - N$, $N = N - N$, $C = C - O$, $C = N - O$, $N = C - O$ oder entsprechende schwefelhaltige Gruppen sein können.

Soweit $D = O$ und $Z = N$ ist, kann als treibende Kraft der Umlagerung der Ersatz einer N—O-Bindung durch die stabilere N—N-Bindung gesehen werden. Beispiele für diesen Typ sind in ³⁻⁸ beschrieben.

Derartige Umlagerungen, bei denen sowohl D als auch $Z = O$ sind, wurden bisher mit folgenden Kombinationen beschrieben. Sie verlaufen zumeist unter alkalischer Katalyse.

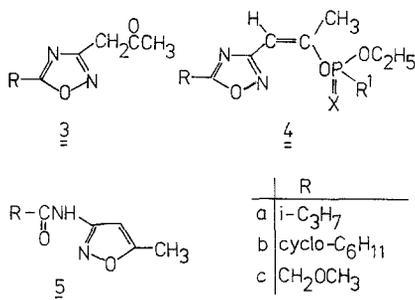


| | $A = B - D$ | $X = Y - Z$ | Lit. |
|----|-------------|-------------|-------|
| 1) | $C = N - O$ | $C = N - O$ | 9 |
| 2) | $C = N - O$ | $C = C - O$ | 10 |
| 3) | $C = C - O$ | $C = N - O$ | 2, 11 |
| 4) | $N = C - O$ | $C = N - O$ | 12 |

Im ersten Fall liegt ein substituentenabhängiges Gleichgewicht vor. Der zweite Fall ist formal die Umkehrung des dritten Falles. Im zweiten Fall wird der Furazanring durch den stabileren Isoxazolring ersetzt. Bei der Rückreaktion von 3) sind die Verhältnisse insofern anders als die Reaktion entweder nur durch primäre Hydrolyse des Isoxalringes¹¹ oder mit Hilfe von Kupferpulver² bewirkt werden kann. Im vierten Fall wird die Reaktion offenbar dadurch verursacht, daß — bei etwa gleicher Stabilität beider Oxadiazolringe — die Oximgruppe zugunsten der wesentlich energieärmeren Amidgruppe verschwindet (Stabilisierung von $A = B - DH$ durch Tautomerie). Eine Umkehrung der Reaktion ist nicht möglich². Wir wollen nun eine neue Umlagerung dieser Art mitteilen, und zwar mit der Kombination $A = B - D = N = C - O$ und $X = Y - Z = C = C - O$ (1,2,4-Oxadiazol \rightarrow Isoxazol; Tautomeriestabilisierung von $A = B - DH$).

Ergebnisse und Diskussion

Kürzlich haben wir die Synthese von 3-Acetyl-1,2,4-oxadiazolen **3** und deren Veresterung zu Vinylphosphaten **4** beschrieben¹.



| | R |
|----|--------------------------------------|
| a) | i-C ₃ H ₇ |
| b) | cyclo-C ₆ H ₁₁ |
| c) | CH ₂ OCH ₃ |

Bei der Synthese von **4** fanden wir als Nebenprodukt das durch Umlagerung von **3** gebildete Isoxazol **5**. **5** wird zum alleinigen Produkt, wenn man **3** mit starken Basen in das entsprechende Enolat überführt, das sich schon bei Raumtemperatur zu **5** umlagert. Rein thermisch gelingt die Reaktion nicht. Sie erfolgt besonders leicht bei **3c**, was mit dem elektronenärmeren Rest $R = \text{CH}_2\text{OCH}_3$ erklärt werden kann, der den Ring leichter nucleophil angreifbar macht.

Das Ausmaß, in dem **5** neben **4** gebildet wird, hängt sehr stark davon ab, wie schnell das Enolat von **3** durch das zugesetzte Phosphor-esterchlorid $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})\text{R}^1\text{P}(=\text{X})\text{Cl}$ abgefangen wird. Es ist bei den langsam reagierenden Thiophosphaten ($X = \text{S}$) immer wesentlich höher als bei den reaktiven Phosphaten ($X = \text{O}$).

Die im Endergebnis mit der Umlagerung **3** → **5** vergleichbare Bildung von 3-Acylamino-5-phenylisoxazolen durch saure Hydrolyse der Oxime von 3-Benzoylmethyl-1,2,4-oxadiazolen¹³ kann nicht nach dem hier gezeigten, anionischen Mechanismus ablaufen. Vielmehr ist dabei Hydrolyse sowohl der Oximgruppe als auch des Oxadiazolringes zum *N*-Acylbenzoylacetamidoxim und dessen Ringschluß zum 3-Acylaminoisoxazol anzunehmen.

Die formal mögliche Umkehrung der Umlagerung **3** → **5** gelingt nicht², sie ist nach den Stabilitätsverhältnissen der beteiligten Ringe und Gruppen auch nicht zu erwarten.

Experimenteller Teil

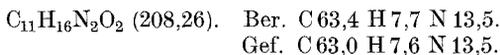
3-Isobutyramido-5-methylisoxazol (5a)

Man löst 1,0 g (6 mmol) **3a** und 700 mg (6,25 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 10 ml *THF*, läßt einen Tag stehen und versetzt dann mit 50 ml 2 *N* Essigsäure. Dreimaliges Schütteln mit Dichlormethan, Trocknen und Eindampfen ergibt 0,9 g (90%) weiße Kristalle mit Schmp. 110—114 °C. ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 1,2$ (d, 6 H); 2,35 (s, 3 H); 2,65 (sept., 1 H); 6,75 (s, 1 H); 9,6 (breit, 1 H).



3-Cyclohexylcarbonylamido-5-methylisoxazol (5b)

2,08 g (10 mmol) **3b** und 0,6 g (11 mmol) Natriummethylat werden in 10 ml Methanol 5 Tage bei Raumtemp. belassen und dann mit 40 ml Wasser verdünnt. Man saugt ab und erhält 1,25 g (60%) weiße Kristalle mit Schmp. 135—136 °C. ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 1,0$ —2,2 (m, 10 H); 2,3—2,6 (m) und 2,4 (s) (4 H); 6,75 (s, 1 H), 9,8 (breit, 1 H).



3-Methoxyacetamido-5-methylisoxazol (5c)

Man tropft bei 15 °C eine Lösung von 5,6 g (33 mmol) **3c** und 7,1 g *O*-Ethyl-*S-n*-propyl-dithiophosphorylchlorid in 40 ml *THF* zu einer Suspension von 39 mmol Natriumhydrid in 20 ml *THF*, rührt noch 2 h und läßt über Nacht stehen. Nach Verdünnen mit Wasser extrahiert man dreimal mit Dichlormethan, trocknet und dampft ein. Aus dem Rückstand erhält man mit Ether/Benzin 1,82 g (32%) **5c** als weiße Kristalle mit Schmp. 119 °C. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,4 (s, 3 H); 3,47 (s, 3 H); 4,0 (s, 2 H); 6,7 (s, 1 H); 9,1 (breit, 1 H). Aus der Mutterlauge wird die entsprechende Verbindung **4** durch Chromatographie mit Dichlormethan über Kieselgel rein isoliert (21% Ausbeute).

Literatur

- ¹ Teil I und II: Kübel B., Monatssh. Chem. **113**, 781 und 793 (1982).
- ² Boulton A. J., Katritzky A. R., Hamid A. M., J. Chem. Soc. (C) **1967**, 2005.
- ³ Gramantieri P., Gazz. Chim. Ital. **65**, 102 (1935).
- ⁴ Ajello T., Cusmano S., Gazz. Chim. Ital. **70**, 770 (1940).
- ⁵ Ajello T., Tornetta B., Gazz. Chim. Ital. **77**, 332 (1947).
- ⁶ Kano H., Yamazaki E., Tetrahedron **20**, 159 (1964).
- ⁷ Kano H., Yamazaki E., Tetrahedron **20**, 461 (1964).
- ⁸ Vivona N., Ruccia M., Frenna V., Spinelli D., J. Heterocycl. Chem. **17**, 401 (1980).
- ^{8 a} Tišler M., 8th Intern. Congress Heterocycl. Chem., Graz 1981, Abstract S. 435.
- ⁹ Ponzio G., Biglietti F., Gazz. Chim. Ital. **63**, 159 (1933).
- ¹⁰ Cusmano S., Giambone S., Gazz. Chim. Ital. **81**, 499 (1951).
- ¹¹ Ajello T., Gazz. Chim. Ital. **67**, 779 (1937); Ajello T., Cusmano S., Gazz. Chim. Ital. **68**, 792 (1938); Ajello T., Cusmano S., Gazz. Chim. Ital. **69**, 391 (1939).
- ¹² Ponzio G., Avogadro L., Gazz. Chim. Ital. **53**, 318 (1923); Ponzio G., Gazz. Chim. Ital. **61**, 138 (1931).
- ¹³ Ronsisvalle G., Guerrera F., Siracusa M. A., Tetrahedron **37**, 1415 (1981).