

5-(3-Aminopropyl)-isoxazole: Synthese und antibakterielle Aktivität einiger Derivate

Gerd Dannhardt^{a)*}, Andrea Grobe^{a)}, Steffen Gußmann^{b)},
Richard Obergrusberger^{a)} und Klaus Ziereis^{a)}

^{a)} Institut für Pharmazie der Universität Regensburg, Postfach 397,
D-8400 Regensburg 1

^{b)} Landesuntersuchungsamt für das Gesundheitswesen, Fachbereich Medizin, Außenstelle Regensburg, Landshuterstr. 22, D-8400 Regensburg

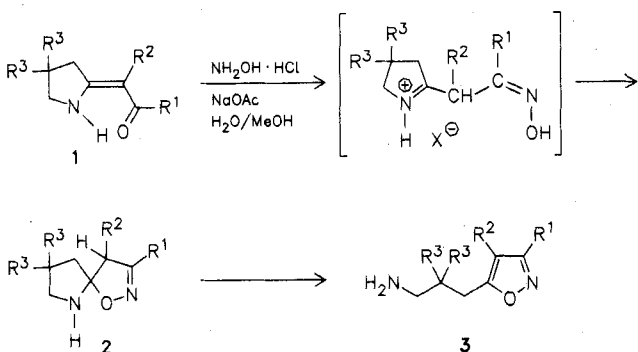
Eingegangen am 15. Juli 1987

Die Umwandlung der Pyrrolidinenaminone **1** in 5-(3-Aminopropyl)-isoxazole **3** gelingt als Eintopfreaktion mit NH_2OH in acetatgepufferter Lösung. Die Strukturen des Isoxazoles und der isolierbaren spiroanellierten Intermediate lassen sich durch die spektroskopischen Untersuchungen sichern. Das Wachstum grampositiver und -negativer Keime wird durch einige Guanidinopropyl-isoxazole signifikant gehemmt.

5-(3-Aminopropyl)isoxazoles: Synthesis and Antimicrobial Activities of Some Derivatives

One-pot transformations of the pyrrolidine enaminones **1** into the 5-(3-aminopropyl)isoxazoles **3** are achieved with NH_2OH in an acetate-buffered solution. The isoxazole derivatives as well as the isolated spiro intermediates are characterized by their spectroscopic data. Growth inhibition of grampositive and gramnegative bacteria is observed with some guanidinopropylisoxazole derivatives.

Die Z-s-Z-konfigurierten Enaminone bzw. -thione der Pyrrolidinreihe mit semicyclischer $\text{C}=\text{C}$ -Bindung¹⁾ sind wertvolle Bausteine zur Darstellung von Thienoazepinen²⁾, Pyrazolen³⁾ bzw. spiroanellierten 4H-Thiopyranen und 4H-Thiocinen⁴⁾.



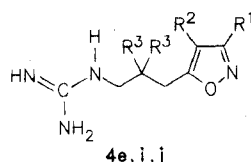
	R ¹	R ²	R ³
a	CH ₃	H	CH ₃
b	t-C ₄ H ₉	H	CH ₃
c	C ₆ H ₅ -CH ₂	H	CH ₃
d	C ₆ H ₅	H	CH ₃
e	p-ClC ₆ H ₄	H	CH ₃
f	p-H ₃ COC ₆ H ₄	H	CH ₃
g	3-Pyridinyl	H	CH ₃
h	4-Pyridinyl	H	CH ₃
i	p-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H
j	p-ClC ₆ H ₄	p-ClC ₆ H ₄	H
k	4-Pyridinyl	C ₆ H ₅	H
l	4-Pyridinyl	p-ClC ₆ H ₄	H
m	3-Pyridinyl	p-ClC ₆ H ₄	H
n	3-Pyridinyl	p-FC ₆ H ₄	H

Erhitzt man die Enaminone **1** in einer Natriumacetat gepufferten $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ -Mischung (s. exp. Teil) zum Rückfluß, so lassen sich die 5-(3-Aminopropyl)-isoxazole **3** in guten Ausbeuten isolieren. Charakteristisch für die Transformation **1** → **3** ist die ausgeprägte diamagnetische Verschiebung des NH-Signals in den ¹H-NMR-Spektren von etwa 10 nach 1 ppm, das einem bzw. zwei H-Atomen entspricht; das Singulett des C-4-Protons in **3** (R²=H) tritt gegenüber dem Vinyl-H der Enaminone **1** bei tieferem Feld in Resonanz, z. B. **1a**¹⁾/**3a** 5.05 bzw. 5.87 ppm und **1d**¹⁾/**3d** 5.72 bzw. 6.29 ppm. Alle übrigen Daten sind mit der Struktur der Isoxazole **3** in Übereinstimmung (s. exp. Teil). Durch Variation der Reaktionstemp. gelingt es, ein Intermediat von **3** abzutrennen, dem aufgrund der spektroskopischen Daten die Struktur des Oxadiazaspiroonens **2** zukommt. Entscheidend für diese Zuordnung und eine Abgrenzung zum Oxim von **1** sind 2 AB-Systeme bzw. ein entartetes AB-System (d für **2b**, s für **2d**) für die diastereotopen Methylenprotonen an C-4 und C-9 (R²=H) bzw. C-2. Nach Zusatz von $\text{Eu}(\text{FOD})_3 \cdot \text{d}_{27}$ zur Benzol-d₆-Lösung treten alle Methylenprotonen, aufgrund von diastereotopen Halbräumen mit nun gleicher chem. Umgebung, als Singulett in Resonanz. Das ¹³C-NMR-Spektrum von **2** zeigt einen signifikanten Tieffeldshift für das sp³-C-Atom nach 106.8 ppm in Analogie zu Brückentropf-sp³-C-Atomen, die ebenfalls von zwei Heteroatomen mit nichtbindenden Elektronenpaaren flankiert werden⁵⁾; daneben werden 6 C-Atome im sp³-Bereich und 5 im sp²-Bereich mit den zu erwartenden Multiplizitäten belegt.

Durch Analyse metastabiler Peaks und hochauflösende Messungen konnten wir zeigen, daß der EI-induzierte ms Zerfall von in der Seitenkette verzweigten Aminopropylisoxazolen, wie z. B. **3a** bzw. **3d**, geprägt wird durch die Abspaltung von $\text{H}_2\text{C}=\text{NH}$ aus M⁺, gefolgt vom C₄H₈-Verlust (56 mu) zum C-5 unsubstituierten Isoxazol, während für die unverzweigten Derivate **3i**/**3l** die Vinylamin-Eliminierung zum base peak führt; daneben findet man für **3i**/**3l** Abspaltung von NH_3 und CH_2NH_2 aus den Molekülonen.

Dieses Ergebnis bestätigt den unter²⁻⁴⁾ beschriebenen Verlauf der Transformation der Enaminone **1** über spiroanellierte Zwischenprodukte zu neuen Heterocyclen, in die das Pyrrolidin als C₄N-Baustein gesamthaft oder partiell integriert ist.

Die Überführung von **3** in die zugehörigen Guanidin-Derivate **4** gelingt mit Cyanamid in n-Butanol⁶⁾. Das Wirkungsspektrum gegenüber grampositiven sowie gramnegativen Keimen und die minimalen Hemmkonzentrationen werden im Agardilutionstest (s. exp. Teil) bestimmt. Gemeinsam ist **4e**, **4i** und **4j** die sehr gute bzw. gute bakteriostatische Wirkung gegenüber *Streptococcus pneumonia* und *Haemophilus influenza* bzw. *Staphylococcus aureus*; für die übrigen Prüfkeime – insbesondere die gramnegativen – ist die Bakteriostase weniger ausgeprägt (s. Tab. 1).



Tab. 1: Wirkungsspektrum und MHK (mg/l) der Guanidin-Derivate **4**

	4e	4i	4j	Penicillin G
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.00015	0.00015	0.00015	0.002 – 5.0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.01	0.005	0.005	0.005 – 0.06
<i>Streptococcus faecalis</i>	0.08	0.08	0.04	0.3 – 12.5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.005	0.005	0.005	0.01 – 625
<i>Citrobacter freundii</i>	>0.08	0.08	0.08	–
<i>Escherichia coli</i>	0.08	0.08	0.08	8 – 4500
<i>Enterobacter cloacae</i>	>0.08	>0.08	>0.08	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>0.08	>0.08	>0.08	12.5 – 1250
<i>Klebsiella</i>	>0.08	>0.08	0.08	2.0 – 360
<i>Haemophilus influenza</i>	0.00015	0.0003	0.00015	0.10 – 4.0

Über das pharmakologische Profil der Aminopropylisoxazole sowie die Anwendung der aufgezeigten Ringtransformation auf binukleare Heterocyclen werden wir gesondert berichten.

Dem Fonds der Chemischen Industrie gilt unser Dank für die großzügige Unterstützung unserer Arbeiten. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Bewilligung einer Sachbeihilfe (Da 175/3-1).

Experimenteller Teil

Allgem. Angaben s.²⁾

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) zur Darstellung der 5-(3-Aminopropyl)-isoxazole **3**

Man legt 10 mmol Enaminon **1** in 30 ml Methanol vor und gibt die Lösung von 15 mmol NH₂OH · HCl und 25 mmol Natriumacetat in 20 ml H₂O zu. Der pH-Wert wird überprüft und ggf. auf 5.3–5.8 eingestellt. Falls eine Trübung auftritt, wird soviel Wasser bzw. MeOH zugesetzt bis in der Siedehitze eine klare Lösung vorliegt, die 5 h zum Rückfluß erhitzt wird. Nach dem Abkühlen wird mit 2 N NaOH auf pH = 8.5 eingestellt, Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in H₂O aufgenommen und mit CH₂Cl₂ sowie Et₂O ausgeschüttelt. Aus den vereinigten org. Phasen iso-

liert man die Aminopropylisoxazole und reinigt sie wie angegeben. Ausb. 60–85 %. Die Überführung in die zugehörigen Hydrochloride gelingt in Ethanol mit HCl-gesättigtem Ether, Umkristallisation der **3** · HCl wie beschrieben.

3,3-Dimethyl-8-tert.butyl-6-oxa-1,7-diazaspiro[4,4]non-7-en (**2b**)

Durchführung analog **2d** (s. u.), Reinigung durch SC (SiO₂, Diisopropyl-ether) und anschließend Sublimation bei 10⁻² Torr/50 °C, Schmp. 81–82 °C, Ausb. 34 %.

C₁₂H₂₂N₂O (210.3). Ber. C 68.5 H 10.54 N 13.3 Gef. C 68.3 H 10.56 N 13.1. – IR: 3320 cm⁻¹ (NH). – UV (MeOH): λ max (log ε) = 207 nm (3.68). – ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.10 (s, verbreitert, 15 H, CH₃), 1.81, 2.11 (AB-System, 2 H, J_{AB} = 13.0, Hz, CH₂), 2.22 (s, breit, 1 H, NH, austauschb.), 2.70, 3.01 (AB-System, 2 H, J_{AB} = 9.0 Hz), 2.90 (d = entartetes AB-System, 2 H, CH₂). – MS: m/z (rel. Int.) = 210 (29, M⁺), 195 (14, M – CH₃), 193 (12, M – OH oder NH₃), 178 (5, 195 – OH oder NH₃), 111 (100, C₇H₁₃N).

3,3-Dimethyl-8-phenyl-6-oxa-1,7-diazaspiro[4,4]non-7-en (**2d**)

Abweichend von der AAV für **3** wurden die beiden Lösungen unter Eiskühlung vereinigt und bei pH = 6 dann 12 h bei Raumtemp. gerührt. Man destilliert die Lösungsmittel ab und reinigt den Rückstand durch SC (SiO₂,

Et₂O); **2d** wird eluiert, das in geringerer Menge gebildete Isoxazol **3d** wird nicht desorbiert; Ausb. 58 %, Schmp. 85–86 °C (Ether).

C₁₄H₁₈N₂O (230.3). Ber. C 73.0 H 7.88 N 12.2 Gef. C 72.9 H 7.91 N 12.1. – IR: 3280 (NH), 1600 cm⁻¹ (C=N). – UV (MeOH): λ max (log ε) = 261 (4.13), 208 nm (4.13). – ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.14 (s, 3 H, CH₃), 1.22 (s, 3 H, CH₃), 1.92, 2.20 (AB-System, 2 H, J_{AB} = 13.5 Hz, CH₂), 2.47 (s, breit, 1 H, NH, austauschb.), 2.78, 3.08 (AB-System, 2 H, J_{AB} = 9.0 Hz, CH₂), 3.21 (s, 2 H, CH₂), 7.20–7.74 (m, 5 H, arom.). – ¹³C-NMR: δ (ppm) = 28.15 (q, CH₃ an C-3), 29.45 (q, CH₃ an C-3), 37.95 (s, C-3), 43.40 (t, C-4), 51.64 (t, C-9), 59.31 (t, C-2), 106.80 (s, C-5), 127.38, 128.57, 129.56 (jeweils d, C-2', C-3', C-4', C-5', C-6'), 130.39 (s, C-1'), 156.10 (s, C-8). – MS: m/z (rel. Int.) = 230 (69, M⁺), 229 (12, M – H), 215 (20, M – CH₃), 213 (10, M – OH oder NH₃), 198 (12, 215 – OH oder NH₃), 119 (4, C₆H₅CNO), 111 (100, C₇H₁₃N).

5-(3-Amino-2,2-dimethylpropyl)-3-methyl-isoxazol (**3a**)

3a wird aus Ether umkristallisiert, Schmp. 63–64 °C (farblose Nadeln). C₉H₁₆N₂O (168.2) Ber. C 64.2 H 9.59 N 16.7 Gef. C 63.9 H 9.47 N 16.5. – IR: 3440 (NH), 1630 cm⁻¹ (C=N). – UV (MeOH): λ max (log ε) = 205 nm (3.61). – ¹H-NMR: δ (ppm) = 0.92 (s, 6 H, CH₃), 1.15 (s, breit, 2 H, NH₂, austauschb.), 2.31 (s, 3 H, CH₃), 2.51 (s, 2 H, CH₂), 2.78 (s, 2 H, CH₂), 5.87 (s, 1 H, Vinyl-H). – MS: m/z (rel. Int.) = 168 (33, M⁺), 139 (100, M – HN=CH₂), 124 (34, 139 – CH₃), 83 (90, 139 – C₄H₈).

5-(3-Amino-2,2-dimethylpropyl)-3-tert.butyl-isoxazol (3b)

3b kristallisiert nach der Kugelrohrdest. (10^{-2} Torr, 150°C), Schmp. $53\text{--}54^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (210.3) Ber. C 68.5 H 10.54 N 13.3 Gef. C 68.2 H 10.41 N 13.3. – IR: 3440 (NH) , 1600 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$). – UV (**3b** · HCl, MeOH): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 214 nm (3.87). – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 0.92 (s, 6 H, CH_3), 1.30 (s, 9 H, CH_3), 1.37 (s, breit, 2 H, NH_2 , austauschb.), 2.47 (s, 2 H, CH_2), 2.56 (s, 2 H, CH_2), 5.88 (s, 1 H, Vinyl-H).

5-(3-Amino-2,2-dimethylpropyl)-3-benzyl-isoxazol (3c)

Umkristallisation von **3c** · HCl aus EtOH/Et₂O, Schmp. $146\text{--}147^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (244.3) Ber. C 73.7 H 8.25 N 11.5 Gef. C 73.6 H 8.21 N 11.3. – IR: 3400 (NH) , 1600 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$). – UV (**3c** · HCl, MeOH): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 211 nm (4.16). – $^1\text{H-NMR}$ (**3c** · HCl): δ (ppm) = 1.04 (s, 6 H, CH_3), 2.76 (s, 2 H, CH_2), 2.85 (s, 2 H, CH_2), 3.92 (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.84 (s, 1 H, Vinyl-H), 7.10–7.41 (m, 5 H, arom.), 8.53 (s, breit, 3 H, $-\text{NH}_3$, austauschb.).

5-(3-Amino-2,2-dimethylpropyl)-3-phenyl-isoxazol (3d)

Nach Kugelrohrdest. (10^{-2} Torr, 165°C) farbloses Öl, das kristallisiert, Schmp. $93\text{--}94^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (230.3) Ber. C 73.0 H 7.88 N 12.2 Gef. C 73.1 H 7.75 N 12.2. – IR: 3420 (NH) , 1600 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$). – UV (**3d** · HCl, MeOH): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 240 nm (4.12), 203 nm (4.33). – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 0.91 (s, 6 H, CH_3), 1.16 (s, breit, 2 H, NH_2 , austauschb.), 2.51 (s, 2 H, CH_2), 2.70 (s, 2 H, CH_2), 6.29 (s, 1 H, Vinyl-H), 7.21–8.00 (m, 5 H, arom.). – $^{13}\text{C-NMR}$: δ (ppm) = 24.78 (q, 2 CH_3 an C-2'), 35.82 (s, C-2'), 36.14 (t, C-1'), 52.10 (t, C-3'), 100.73 (d, C-4), 126.66, 128.78, 129.66 (jeweils d, C-2–C-6–Aromat), 129.35 (s, C-1–Aromat), 162.07 (s, C-5), 172.02 (s, C-3). – MS: m/z (rel. Int.) = 230 (16, M^{+}), 201 (77, $\text{M} - \text{HN}=\text{CH}_2$), 186 (13, $201 - \dot{\text{C}}\text{H}_3$), 145 (100, $201 - \text{C}_4\text{H}_9$).

5-(3-Amino-2,2-dimethyl)-3-p-chlorphenyl-isoxazol (3e)

Schmp. von **3e** · HCl $206\text{--}207^{\circ}\text{C}$ (EtOH/Et₂O).

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$ (264.7) Ber. C 63.5 H 6.47 N 10.6 Gef. C 63.4 H 6.42 N 10.5. – IR: 3420 (NH) , 1605 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$). – UV (MeOH): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 246 nm (4.27), 206 nm (4.31). – $^1\text{H-NMR}$ (**3e** · HCl, d_6 -DMSO): δ (ppm) = 0.89 (s, 6 H, CH_3), 2.63 (s, 2 H, CH_2), 2.84 (s, 2 H, CH_2), 6.84 (s, 1 H, Vinyl-H), 7.48, 7.83 (AB-System, $J_{\text{AB}} = 10.5\text{ Hz}$, 4 H arom.), 8.29 (s, breit, 3 H, $-\text{NH}_3$, austauschb.).

5-(3-Amino-2,2-dimethylpropyl)-3-p-methoxyphenyl-isoxazol (3f)

3f · HCl wird aus MeOH/Et₂O umkristallisiert, Schmp. $195\text{--}196^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (260.3) Ber. C 69.2 H 7.74 N 10.8 Gef. C 69.1 H 7.62 N 10.6. – IR: 3420 (NH) , 1605 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$). – UV (**3f** · HCl, MeOH): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 258 nm (3.94), 204 nm (4.05). – $^1\text{H-NMR}$ (**3f** · HCl, d_6 -DMSO/ CDCl_3): δ (ppm) = 1.10 (s, 6 H, CH_3), 2.79 (s, 2 H, CH_2), 2.93 (s, 2 H, CH_2), 3.83 (s, 3 H, OCH_3), 6.59 (s, 1 H, Vinyl-H), 6.96, 7.75 (AB-System, $J_{\text{AB}} = 10.5\text{ Hz}$, 4 H, arom.), 8.51 (s, breit, 3 H, $-\text{NH}_3$, austauschb.).

5-(3-Amino-2,2-dimethylpropyl)-3-(3-pyridinyl)-isoxazol (3g)

3g wird in **3g** · HCl überführt und aus EtOH/Et₂O umkristallisiert, Schmp. $234\text{--}236^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ (231.3) Ber. C 67.5 H 7.41 N 18.2 Gef. C 67.6 H 7.38 N 18.2. – IR: (**3g** · HCl): $3100\text{--}2600\text{ (NH)}$, 1630 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$). – UV: λ_{max} ($\log \epsilon$) = 233 nm (3.99), 203 nm (4.07). – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 0.97 (s, 6 H, CH_3), 1.17 (s, breit, 2 H, NH_2 , austauschb.), 2.53 (s, 2 H, CH_2), 2.80 (s, 2 H, CH_2), 6.40 (s, 1 H, Vinyl-H), 7.33–9.06 (m, 4 H, Pyridin-H).

5-(3-Amino-2,2-dimethylpropyl)-3-(4-pyridinyl)-isoxazol (3h)

Schmp. **3h** · HCl $249\text{--}250^{\circ}\text{C}$ (EtOH/Et₂O).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ (231.3) Ber. C 67.5 H 7.41 N 18.2 Gef. C 67.4 H 7.32 N 18.0. – IR: 3430 (NH) , 1595 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$). – UV (**3h** · HCl, MeOH): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 228 nm (4.07), 206 nm (4.14). – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 0.95 (s, 3 H, CH_3), 1.20 (s, breit, 2 H, NH_2 , austauschb.), 2.54 (s, 2 H, CH_2), 2.80 (s, 2 H, CH_2), 6.36 (s, 1 H, Vinyl-H), 7.70, 8.76 (A_2B_2 -System, 4 H, Pyridin-H).

5-(3-Aminopropyl)-3-p-chlorphenyl-4-phenyl-isoxazol (3i)

Nach Umkristallisation aus EtOH Schmp. (**3i** · HCl) $194\text{--}195^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$ (312.8) Ber. C 69.1 H 5.48 N 8.9 Gef. C 69.1 H 5.40 N 8.8. – IR (**3i** · HCl): 3420 (NH) , 1620 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$). – UV (**3i** · HCl, MeOH): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 275 nm (4.21), 204 nm (4.35). – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.98–3.41 (m, 2 H, CH_2), 2.52–2.88 (m, 2 H, CH_2), 2.94–3.34 (m, 2 H, CH_2), 7.00–7.51 (m, 9 H, arom.), 7.85–8.61 (s, breit, 3 H, $-\text{NH}_3$, austauschb.). – MS: m/z (rel. Int.) = 312 (16, M^{+}), 295 (56, $\text{M} - \text{NH}_3$), 282 (24, $\text{M} - \text{CH}_2\text{NH}_2$), 259 (100, $\text{M} - \text{H}_2\text{N}-\text{CH}=\text{CH}_2$), 268 (80, $269 - \text{H}$).

5-(3-Aminopropyl)-3,4-di-p-chlorphenyl-isoxazol (3j)

Schmp. (**3j** · HCl) $166\text{--}167^{\circ}\text{C}$ (EtOH).

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ (347.2) Ber. C 62.2 H 4.64 N 8.1 Gef. C 62.0 H 4.58 N 8.1. – IR (**3j** · HCl): $3600\text{--}3400\text{ (NH)}$, 1640 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$). – UV (**3j** · HCl, MeOH): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 275 nm (4.22), 205 nm (4.36). – $^1\text{H-NMR}$ (**3j** · HCl, d_6 -DMSO): δ (ppm) = 1.60–1.98 (m, 2 H, CH_2), 2.27–2.98 (m, 4 H, CH_2), 7.21–7.62 (m, 8 H, arom.), 7.82–8.25 (m, 3 H, $-\text{NH}_3$, austauschb.).

5-(3-Aminopropyl)-4-phenyl-3-(4-pyridinyl)-isoxazol (3k)

3k · HCl wird aus EtOH/Et₂O umkristallisiert, Schmp. $221\text{--}222^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ (279.3) Ber. C 73.1 H 6.13 N 15.0 Gef. C 73.0 H 6.12 N 14.8. – IR (**3k** · HCl): $3410, 3340\text{ (NH)}$, 1640 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$). – UV (**3k** · HCl, MeOH): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 272 nm (4.02), 204 nm (4.27). – $^1\text{H-NMR}$ (**3k** · HCl, d_6 -DMSO): δ (ppm) = 1.64–2.05 (m, 2 H, CH_2), 2.50–2.93 (m, 4 H, CH_2), 7.26–7.60 (m, 5 H, arom.), 7.70, 8.80 (A_2B_2 -System, 4 H, Pyridin-H), 8.15 (s, breit, 3 H, $-\text{NH}_3$, austauschb.).

5-(3-Aminopropyl)-4-p-chlorphenyl-3-(4-pyridinyl)-isoxazol (3l)

Schmp. (**3l** · HCl) $196\text{--}197^{\circ}\text{C}$ (MeOH/Et₂O).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}$ (313.8) Ber. C 65.1 H 5.14 N 13.4 Gef. C 65.3 H 5.10 N 13.2. – IR (**3l** · HCl): $3440\text{--}3300\text{ (NH)}$, 1640 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$). – UV (**3l** · HCl, MeOH): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 270 nm (4.03), 204 nm (4.39). – $^1\text{H-NMR}$ (**3l** · HCl, d_6 -DMSO): δ (ppm) = 1.61–2.15 (m, 2 H, CH_2), 2.52–2.95 (m, 4 H, CH_2), 7.15–9.00 (m, 8 H, arom. und Pyridin-H), 8.05–8.48 (m, 3 H, $-\text{NH}_3$, austauschb.). – MS: m/z (rel. Int.) = 313 (4, M^{+}), 296 (61, $\text{M} - \text{NH}_3$), 283 (27, $\text{M} - \text{CH}_2\text{NH}_2$), 270 (100, $\text{M} - \text{H}_2\text{N}-\text{CH}=\text{CH}_2$), 269 (46, $270 - \text{H}$), 235 (40, $270 - \text{Cl}$).

5-(3-Aminopropyl)-4-p-chlorphenyl-5-(3-pyridinyl)-isoxazol (3m)

3m · HCl wird aus MeOH/Et₂O umkristallisiert, Schmp. $159\text{--}160^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}$ (313.8) Ber. C 65.1 H 5.14 N 13.4 Gef. C 65.0 H 5.20 N 13.3. – IR (**3m** · HCl): $3500\text{--}3360\text{ (NH)}$, 1635 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$). – UV (**3m** · HCl, MeOH): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 271 nm (4.04), 227 nm (4.27), 203 nm (4.38). – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.25 (s, breit, 2 H, NH_2 , austauschb.), 1.55–2.01 (m, 2 H, CH_2), 2.61–2.92 (m, 4 H, CH_2), 7.18–8.82 (m, 8 H, arom. und Pyridin-H).

5-(3-Aminopropyl)-4-p-fluorphenyl-3-(3-pyridinyl)-isoxazol (3n)

3n · HCl, Schmp. $209\text{--}210^{\circ}\text{C}$ (EtOH).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}$ (297.3) Ber. C 68.7 H 5.42 N 14.1 Gef. C 68.9 H 5.45 N 14.0. – IR (**3n** · HCl): $3480\text{--}3300\text{ (NH)}$, 1615 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$). – UV (**3n** · HCl, MeOH): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 270 nm (3.73), 204 nm (3.95). – $^1\text{H-NMR}$ (**3n** ·

HCl, d_6 -DMSO): δ (ppm) = 1.65–2.20 (m, 2 H, CH_2), 2.55–3.03 (m, 4 H, CH_2), 7.10–9.00 (m, 8 H arom. und Pyridin-H), 10.10–10.42 (m, 3 H, $-\text{NH}_3$, austauschb.).

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) zur Darstellung der Guanidin-Derivate 4

50 mmol **3** · HCl und 90 mmol Cyanamid werden in 150 ml n-Butanol 30 h zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand wird in 2N NaOH aufgenommen und mehrmals mit Toluol ausgeschüttelt. Aus der org. Phase isoliert man die Guanidine **4** und kristallisiert aus CH_3NO_2 um.

4e: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}$ (306.7) Ber. C 58.7 H 6.24 N 18.3 Gef. C 58.5 H 6.11 N 18.0. – IR: 3390–3000 (NH), 1690, 1640 cm^{-1} (C=N). – UV (MeOH): λ max (log ϵ) = 245 (4.26), 204 nm (4.31). – ^1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 1.02 (s, 6 H, CH_3), 2.85 (s, 2 H, CH_2), 3.03 (s, 2 H, CH_2), 6.74 (s, 1 H, Vinyl-H), 7.51, 7.86 (AB-System, J_{AB} = 9.0 Hz, 4 H arom.), 7.88–8.50 (m, 4 H, NH). – MS (12 eV): m/z (rel. Int.) = 306 (19, $\text{M}^{+\cdot}$), 264 (33, $\text{M} - \text{CH}_2\text{N}_2$), 235 (100, $\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{N}_3$).

4i: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}$ (354.8) Ber. C 64.3 H 5.40 N 15.8 Gef. C 64.4 H 5.25 N 15.6. – IR: 3380–3000 (NH), 1690, 1635 cm^{-1} (C=N). – UV (MeOH): λ max (log ϵ) = 274 (4.18), 202 nm (4.34). – ^1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 1.45–2.01 (m, 2 H, CH_2), 2.39–2.81 (m, 2 H, CH_2), 2.90–3.28 (m, 2 H, CH_2), 6.51–7.61 (m, 13 H, NH und H arom.).

4j: $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ (389.2) Ber. C 58.6 H 4.66 N 14.4 Gef. C 58.5 H 4.62 N 14.3. – IR: 3600–3000 (NH), 1685, 1625 cm^{-1} (C=N). – UV (MeOH): λ max (log ϵ) = 274 (4.24), 203 nm (4.40). – ^1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 1.51–1.98 (m, 2 H, CH_2), 2.40–2.81 (m, 2 H, CH_2), 2.92–3.30 (m, 2 H, CH_2), 7.12–7.51 (m, 8 H, arom.), 7.71–8.10 (m, 4 H, NH).

Untersuchungen zur Bakteriotase in vitro (Agardilutionstest)

Man löst die Guanidine **4** in DMSO (p. a.) und stellt mit dest. Wasser eine geometrische Verdünnungsreihe beginnend bei 0.08 mg/l (Faktor 0.5) in Nähragarplatten (Müller-Hinton-Medium) her. Die Platten werden fleckförmig mit den in Tab. 1 genannten Prüfkeimen beimpft, 16 h bei 37 °C bebrütet und die niedrigste Konzentration an **4**, die das Auswachsen des Inokulums verhindert, als minimale Hemmkonzentration bestimmt.

Literatur

- 1 G. Dannhardt, Y. Geyer, R. Obergrusberger und K. Ziereis, *Chemiker-Ztg.* **111**, 237 (1987).
G. Dannhardt und T. Debaerdemaeker, *ibid.* **111**, 310 (1987).
- 2 G. Dannhardt, A. Grobe und R. Obergrusberger, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **320**, 582 (1987).
- 3 G. Dannhardt, Y. Geyer, K. K. Mayer und R. Obergrusberger, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **321**, 17 (1988).
- 4 G. Dannhardt, A. Grobe und R. Obergrusberger, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **320**, 455 (1987).
- 5 G. Dannhardt, K. K. Mayer und J. Sommer, *Sci. Pharm.* **52**, 280 (1984).
- 6 C. E. Braun, *J. Am. Chem. Soc.* **55**, 1281 (1937) und W. Wendelin, Universität Graz, persönliche Mitteilung.
- 7 G. Erhart und H. Ruschig, *Arzneimittel*, Bd. 4, S. 268, Verlag Chemie, Weinheim 1972.

[Ph 379]