

Eine neue Synthese von 3-Aminoisoxazolen¹ und 3-Aminoisoxazolinen mit Hilfe von N-Hydroxyharnstoff

Von

W. Klötzer, H. Bretschneider, E. Fitz², R. Reiner² und G. Bader²

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck *

(Eingegangen am 14. November 1969)

Die Reaktion von N-Hydroxyharnstoff mit Crotonsäurenitril oder Allylcyanid führte zum 3-Amino-5-methyl-4,5-dihydroisoxazol, welches sich nicht zum 3-Amino-5-methylisoxazol dehydrieren ließ. Letztere Verbindung ist jedoch durch entsprechende Umsetzung von 2,3-Dibrombuttersäurenitril zugänglich. Diese Synthese wurde auf weitere α,β -Dibromcarbonsäurenitrile ausgedehnt. Als Ringschlußkomponente war N-Hydroxyharnstoff dem Hydroxylamin stets weit überlegen. Als cyclischer Vertreter der Dibromcarbonsäurenitrile ergab das 1-Cyan-1,2-dibromcyclohexan — in alkalischer Lösung mit Hydroxyharnstoff umgesetzt — in anormaler Reaktion — das 3-Amino-5,6,7,7a-tetrahydro-1,2-benzisoxazol (**13**), anstelle des erwarteten 3-Aminotetramethylenisoxazols (**14**). Für das isomere 5-Aminotetramethylenisoxazol (**15**) wird eine verbesserte Synthese gegeben.

A Novel Synthesis of 3-Aminoisoxazoles¹ and 3-Aminoisoxazolines Starting with N-Hydroxyurea

3-Amino-5-methyl-4,5-dihydroisoxazole (**1**) was obtained from N-hydroxyurea and crotononitrile or allyl cyanide in alkaline solution. Use of hydroxylamine, however, gave only low yields of **1**. Attempts on a preparative scale to dehydrogenate **1** to 3-amino-5-methylisoxazole (**2**) failed with the free compound as well as with its benzenesulfonamide derivatives.

The 3-aminoisoxazoles **2**, **7**, **9** and **12** were found to be accessible without dehydrogenation by direct cyclization of 2,3-dibromocarbonitriles with N-hydroxyurea. Again, use of hydroxylamine instead of N-hydroxyurea gave only low yields or led to mixtures of 3-amino- and 5-aminoisoxazoles.

* Herrn Dr. O. Isler zum 60. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

¹ F. Hoffmann-La Roche, Chem. Abstr. **63**, 1790 (1965); Neth. Appl. 6 408 283 und 6 408 919; Erfinder H. Bretschneider, E. Fitz und W. Klötzer.

² Vgl. Teile entsprechender Inauguraldissertationen, Universität Innsbruck.

The cyclic dibromocarbonitrile 1-cyano-1,2-dibromocyclohexane reacted anomalously to give 3-amino-5,6,7,7a-tetrahydro-1,2-benzisoxazole (**13**) instead of the expected 3-amino-tetramethyleneisoxazole (**14**). An improved synthesis of the isomeric 5-aminotetramethyleneisoxazole (**15**) is described.

Über eine neue zu 3-Aminoisoxazolderivaten führende Synthese mit N-Hydroxyharnstoff und β -Alkoxyäthylencyanessigester als Ringschlußkomponenten berichtete erstmals eine Arbeit von Klötzer³.

Die vorliegende Arbeit hat weitere Untersuchungen an Systemen von Hydroxylamin bzw. Hydroxyharnstoff und 2,3-Dibromcarbonsäurenitrilen bzw. α,β -ungesättigten Nitrilen zum Inhalt.

Die bekannten Synthesen von 3-Aminoisoxazolen sind mit Ausnahmen⁴ dadurch gekennzeichnet, daß sie entweder vielstufig^{5, 6} verlaufen oder von nicht leicht zugänglichen Verbindungen⁷ ausgehen. Das Hauptziel der vorliegenden Untersuchung war es, von leicht zugänglichen Verbindungen ausgehend, die verschiedenen 3-Aminoisoxazole, deren Sulfanilamidderivate zum Teil wertvolle Chemotherapeutica vorstellen, in einfacher Reaktion darzustellen.

Reaktion von Hydroxyharnstoff bzw. Hydroxylamin mit ungesättigten Nitrilen zum 3-Amino-5-methyl-4,5-dihydroisoxazol (**1**)

Die Umsetzung von Crotonsäurenitril mit Hydroxyharnstoff in alkalischer Lösung ergab in guter Ausbeute (**1**) (Vers. 1). Auch das billige Allylcyanid konnte mit fast gleichem Erfolg eingesetzt werden (Vers. 2). Daraus kann geschlossen werden, daß unter den Versuchsbedingungen die Doppelbindungsisomerisierung⁸ entweder am unveränderten Allylcyanid oder am primären Kondensationsprodukt leicht erfolgt. Die Reaktion verlief unter Abspaltung von Alkalicyanat (in stark vereinfachter Darstellung nach Schema 1), wobei das Anion (**1a**) als gemeinsames Zwischenprodukt sowohl eines Primärangriffes des O⁽⁻⁾-Anions auf die (C=C)-Bindung als auch eines Erstangriffes des N⁽⁻⁾-Anions auf die (C $\equiv$ N)-Bindung formuliert werden kann.

³ W. Klötzer, Mh. Chem. **95**, 265 (1964).

⁴ J. T. Plati und W. Wenner, Chem. Abstr. **61**, 14678 (1964); Franz. Pat. 1 363 643 (1964).

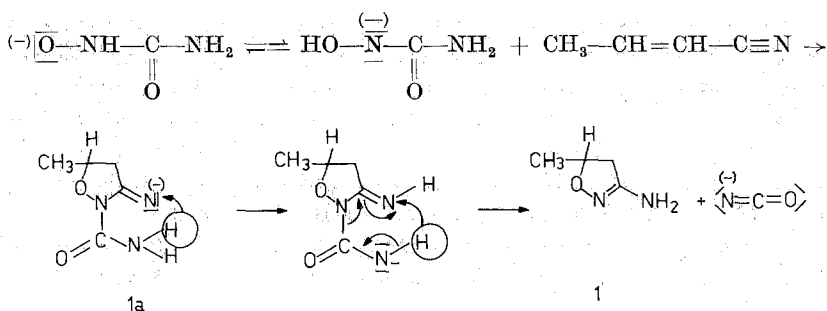
⁵ H. Kano, Chem. Abstr. **56**, 8720 (1962); Jap. Pat. 303 134 (1962).

⁶ H. D. Stachel, Chem. Ber. **96**, 1088 (1963).

⁷ I. Iwai und N. Nakamura, Chem. pharm. Bull. [Tokyo] **14**, 1277 (1966).

⁸ Vgl. R. H. Letch und R. P. Linstead, J. Chem. Soc. [London] **1932**, 443.

Schema 1

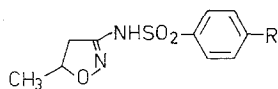


Ungünstiger verlief die Cyclisierung von Allylecyanid mit Hydroxylamin. Man erhielt **1** in nur 10proz. Ausbeute (Vers. 3).

Der Strukturbeweis an **1** erfolgte durch Hydrierung unter Hydrolyse zu β -Hydroxybutyramid unter Aufnahme von 1 Mol H_2 (Vers. 4). Auch das NMR-Spektrum bestätigt die angenommene Struktur von **1**.

Die zur Umwandlung von **1** in das gesuchte 3-Amino-5-methylisoxazol (**2**)⁹ nötige Dehydrierung ließ sich trotz zahlreicher Versuche (z. B. mit CrO_3 , Br_2 , Fe^{+++}) nur in einem Falle spurenweise erzwingen (Vers. 5).

Auch die nicht gut zugänglichen 4-Acetaminobenzolsulfonyl- (**3**) und p-Nitrobenzolsulfonylderivate (**4**) (Vers. 6 und 7) von **1** konnten nicht zum 3-(p-Acetamino)-benzolsulfonamido-5-methylisoxazol⁹ und der entsprechenden p-Nitroverbindung dehydriert werden. Das 4-Nitrobenzolsulfonylderivat (**4**) ließ sich zum 3-Sulfanilamido-5-methyl-4,5-dihydroisoxazol (**5**) reduzieren (Vers. 8), während die versuchte saure und alkalische Entacylierung von **3** nicht zu **5** führte.



3: $\text{R} = \text{CH}_3 \text{---} \text{CO} \text{---} \text{NH}$

4: $\text{R} = \text{NO}_2$

5: $\text{R} = \text{NH}_2$

Reaktionen zwischen 2,3-Dibromcarbonsäurenitrilen und Hydroxylamin bzw. Hydroxyharnstoff

Die Reaktion der eine Oxydationsstufe höher stehenden 2,3-Dibromcarbonsäurenitrile mit NH_2OH , oder wie schon gezeigt, ggf. besser mit Hydroxyharnstoff, sollte nun die Schwierigkeiten der Dehydrierungsstufe umgehen und direkt 3-Aminoisoxazole liefern.

⁹ H. Kano und K. Ogata, Shionogis Ann. Rep. 7, 1 (1957).

A. Reaktionen mit NH_2OH

Bei der Umsetzung von 2,3-Dibrombutyronitril¹⁰, Hydroxylamin und Na-Äthylat erhielten wir in geringer Menge eine bromhaltige Basenfraktion, die, mit p-Nitrobenzolsulfochlorid in Pyridin acyliert, das bekannte 3-p-Nitro-(benzolsulfonamido)-5-methylisoxazol¹¹ ergab. Das vermutlich im Rohbasengemisch neben 3-Amino-5-methylisoxazol (2) vorliegende 3-Amino-4-brom-5-methyl-4,5-dihydroisoxazol (6) ($\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}' = \text{H}$) spaltet bei der Acylierung auch HBr ab (Vers. 9).

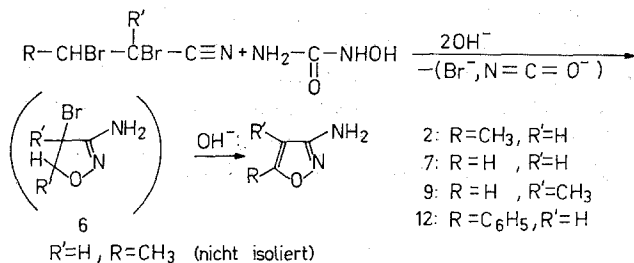
In wäßriger Lösung gab ein ähnlicher Ansatz neben dem 3-Amino-5-methylisoxazol (2) auch das isomere 5-Amino-3-methylisoxazol¹² (Vers. 10).

Auch das 2,3-Dibromzimtsäurenitril (Stereoisomerenmisch) ergab beim Umsatz mit Hydroxylamin (Base) Gemische an 3-Amino-5-phenylisoxazol⁵ (12) und 5-Amino-3-phenylisoxazol¹³ (Vers. 11, 12); vgl. Tab. 1.

Bemerkenswert ist, daß auch ein Überschuß an Alkali, wie er zur Reaktionslenkung bei Ringschlüssen zu 3-Aminoisoxazolen mit Propiolsäurenitrilen und 3-Bromacrylnitrilen⁷ zugesetzt wird, in unserem Falle (Vers. 12) nur die erwähnten Gemische lieferte.

B. Reaktionen mit N-Hydroxyharnstoff; 3-Aminoisoxazole und Derivate

Schema 2



Ein unter milden Bedingungen zum Zwecke der geplanten Isolierung von 6 ($\text{R} = \text{CH}_3$) bei 20° ausgeführter Ansatz mit 2,3-Dibrombutyronitril (Vers. 13) ergab eine bromhaltige Basenfraktion, vermutlich 17% 6 ($\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}' = \text{H}$) neben 2. Wird derselbe Ansatz vor der Aufarbeitung erhitzt, so entsteht in 59% Ausbeute reines 3-Amino-5-methylisoxazol (2) (Vers. 13a).

Sowohl die reine Base 2 als auch das bromhaltige Gemisch (Vers. 13) aus 2 und 6 ergab bei der Standard-Acylierung das 3-(p-Acetamino)-

¹⁰ T. Schindler, Mh. Chem. **12**, 410 (1891).

¹¹ Manabu Fujimoto und Keiko Okabe, Chem. pharm. Bull. [Tokyo] **10**, 572—575 (1962).

¹² P. S. Burns, J. prakt. Chem. [2] **47**, 123 (1893).

¹³ A. Obregia, Ann. Chem. **266**, 324 (1891).

benzolsulfonamido-5-methylisoxazol und nach Hydrolyse das 3-Sulfanilamido-5-methylisoxazol (11)⁹.

Wurde vor dem Ringschluß mit N-Hydroxyharnstoff aus in situ dargestelltem 2,3-Dibrombutyronitril mit KOH ein Mol HBr zum (nicht isolierten) 2-Bromcrotonsäurenitril abgespalten, so ergab sich eine weitere Verbesserung der Ausbeute an 3-Amino-5-methylisoxazol (2) auf 75% d. Th. (Vers. 14).

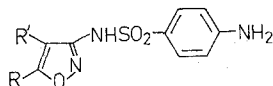
Der Ersatz des Carbamoylrestes in N-Hydroxyharnstoff durch andere Acylreste, wie Acetyl oder Benzoyl, verschlechterte die Ausbeuten an 3-Amino-5-methylisoxazol (2) stark.

Ein direktes Verfahren zur Herstellung von 3-Sulfanilamido-5-methylisoxazol (11)⁹, ausgehend von Crotonsäurenitril und Hydroxyharnstoff, zeigt Vers. 15.

Die Reaktion von 2,3-Dibrompropionitril mit N-Hydroxyharnstoff ergab das zum Zeitpunkt der Anmeldung des Verfahrens¹ noch unbekannte 3-Aminoisoxazol⁷ (Vers. 16).

Eine Bildung des isomeren 5-Aminoisoxazols konnte nicht beobachtet werden. Das Sulfanilamidderivat (8) von 7 wurde nach den üblichen Methoden erhalten (Vers. 17).

Aus 2-Methyl-2,3-dibrompropionitril (Vers. 18) erhielt man bei der Umsetzung nach dem gleichen Verfahren das neue 3-Amino-4-methylisoxazol (9, Vers. 19), ohne Isomerenbildung und daraus das neue 3-Sulfanilamido-4-methylisoxazol (10, Vers. 20).



8: R = H, R' = H

10: R = H, R' = CH₃

11: R = CH₃, R' = H

Tabelle 1. Reaktionen mit C₆H₅—CHBr—CHBr—C≡N

	3-Amino-5-phenyl- isoxazol (12) ⁵	5-Amino-3-phenyl- isoxazol ¹³	Versuch
NH ₂ OH	20 %	22 %	11
NH ₂ OH/NaOH	13 %	36 %	12
NH ₂ —C(=O)—NHOH + 2 NaOH	58 %	—	21
NH ₂ —C(=O)—NHOH + 3 NaOH	56 %	—	22

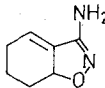
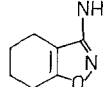
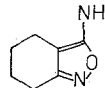
Im Falle des 2,3-Dibromzimtsäurenitrils (Stereomergemisch) erhielt man unter den in Tab. 1 angegebenen Bedingungen mit Hydroxyharnstoff ebenfalls nur 3-Amino-5-phenylisoxazol (12) ohne Isomerenbildung (Vers. 21, 22).

Die Übertragung der nunmehr ausgearbeiteten 3-Aminoisoxazolsynthese auf ein cyclisches α,β -Dibromnitril, nämlich auf das 1-Cyan-1,2-dibromcyclohexan^{14, 15}, brachte ein unerwartetes Ergebnis:

In methanolischer Lösung erhielt man bei der Umsetzung mit N-Hydroxyharnstoff in Gegenwart von Alkali (Vers. 23) eine basische Verbindung, die nach dem DC nur Spuren des erwarteten 3-Aminotetramethylenisoxazols (14)¹⁶ enthielt (vgl. Tab. 2).

Die neue Verbindung (13), die wohl für ein Aminotetramethylenisoxazol stimmende Analysenwerte ergab, war aber weiterhin nicht identisch mit dem für Identifikationszwecke nach einer neuen Variante (Vers. 24) dargestellten 5-Aminotetramethylenisoxazol (15)¹⁷ und zeigte gegenüber KMnO₄ und Brom stark ungesättigtes Verhalten.

Tabelle 2

	Schmp.	IR cm ⁻¹	UV λ	ϵ	Camag SF 5 RF ₁ ^d RF ₂ ^e	KMnO ₄ H ₂ SO ₄
13		125—127 ^a	216 283	6000 4500	0,38 0,37	+
14		139 ^b	1667 219	5200	0,70 0,72	—
15		129 ^c (125°)	1658 254	8500	0,70 0,72	+

^a p-Tosylureidoverbindung, Schmp. 142—146°.

^b p-Tosylureidoverbindung, Schmp. (Zers.) 175—177°.

^c p-Tosylureidoverbindung, Schmp. (Zers.) 138—141°.

^d Essigester/Benzol 3 : 1.

^e Benzol/Essigester/Triäthylamin 7 : 2 : 1.

¹⁴ L. Ruzicka und W. Brugger, Helv. chim. Acta **9**, 402 (1926); R. van Coillie, Bull. Soc. chim. Belg. **42**, 419 (1933).

¹⁵ M. Mousseron und F. Winternitz, Bull. Soc. chim. France **1946**, 604.

¹⁶ H. Kano, M. Ogata und I. Adachi, Ann. Rep. Shionogi Res. Lab. **14** 44 (1964).

¹⁷ K. v. Auwers, Th. Bohr und E. Frese, Ann. Chem. **441**, 68 (1925); I. Sadota, T. Fukui und K. Mori, J. pharm. Soc. Jap. **79**, 961 (1959); Chem. Abstr. **55**, 27377 g.

Außer einer Tosylureidoverbindung (Vers. 23) konnten keine Acyl-derivate hergestellt werden. Versuche, unter verschiedenen Bedingungen (mit H_2SO_4 oder J_2 oder Pd/C) **13** zu **14** zu isomerisieren, waren vergeblich.

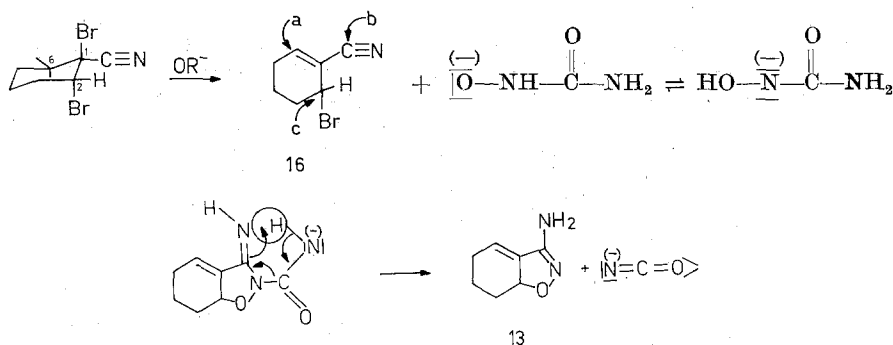
Das NMR-Spektrum von **13** zeigt bei $\tau = 4,12$ ein Doublett eines Triplets für ein Vinyl-H, bei $\tau = 5,37$ ein Multiplett für das anguläre H und bei $\tau = 7,5\text{--}8,8$ ein weiteres Multiplett für 6 H (3 CH_2) (innerer Standard *TMS*) und beweist damit die Struktur eines 3-Amino-5,6,7,7-tetrahydro-benzisoxazols (**13**).

Einen analogen Verlauf, natürlich ohne Cyclisierung, nahm auch die von *Mousseron* beobachtete Umsetzung des 1-Cyan-1,2-dibromcyclohexans^{14, 15} mit Dimethylamin, wobei 1-Cyan-6-dimethylamino-cyclohexen-(1)¹⁸ entstand.

Der unerwartete Verlauf der Reaktion darf wohl damit erklärt werden, daß sowohl bei der Umsetzung des 1-Cyan-1,2-dibromcyclohexans mit Dimethylamin¹⁸ als auch beim Ringschluß derselben Dibromverbindung zu **13** HBr-Eliminierung zu **16** vorausging. Soll ein stabiles α, β -ungesättigtes Nitril entstehen, kommt wegen der *trans*-1,2-Stellung der Bromatome bei normaler *trans*-HBr-Eliminierung nur ein in Stellung 6 befindliches Proton in Frage.

Wegen der drei möglichen elektrophilen Reaktionsorte (a, b, c) von **16** kann die weitere Reaktion nach verschiedenen Varianten verlaufen. Eine Entscheidung ist zur Zeit nicht möglich (Schema 3).

Schema 3



Die vorliegende Arbeit wurde von Firma Hoffmann-La Roche, Wien-Basel, unterstützt, wofür wir verbindlichst danken.

¹⁸ *M. Mousseron, R. Jaquier, R. Fontaine und R. Zagdoun, Bull. soc. chim. France 1954, 1246.*

Herrn Dr. G. Englert und Herrn Dr. W. Vetter (Basel) sei auch an dieser Stelle herzlich für Aufnahme und Diskussion der NMR- und Massenspektren gedankt.

Experimenteller Teil

Versuch 1

7,6 g Hydroxyharnstoff werden zu einer Lösung von 2,53 g Na in 40 ml absol. Methanol gegeben und dann mit 6,7 g Crotonsäurenitril versetzt. Nach kurzer Zeit trat — ohne exotherme Reaktion — Fällung auf; nach 3stdg. Stehen bei 20° wurde das NaOCN filtriert, die Lösung eingedampft, der Rückstand mit konz. K_2CO_3 -Lösung versetzt und mit Essigester ausgeschüttelt.

Der Essigesterrückstand (7,45 g Basen) wurde aus Benzol umgelöst und ergab 6,25 g (62% d. Th.) 3-Amino-5-methyl-4,5-dihydroisoxazol (1). Zur Analyse wurde aus Äther umgelöst, Schmp. 103—104°.

$C_4H_8N_2O$. Ber. C 47,98, H 8,05, N 27,98.
Gef. C 48,24, H 8,11, N 27,90.

Versuch 2

Wurden — wie in Vers. 1 — 6,7 g Allylcyanid umgesetzt, ging der Fällung des Na-Cyanats eine kräftige exotherme Reaktion voran. Die analoge Aufarbeitung ergab 7 g rohes 1, nach Umkristallisation aus Benzol 5,1 g 1 (50% d. Th.); Schmp. 90—103°.

Versuch 3

Eine Suspension von 70 g Hydroxylamin · HCl in 200 ml absol. Methanol wurde bei 0° unter Rühren mit einer Lösung von 25,3 g Na in 300 ml absol. Methanol und dann mit 67 g Allylcyanid versetzt. Nach 4täg. Stehen bei 20° wurde mit Methanol · HCl auf pH 4 eingestellt, vom NaCl filtriert und bei 40° eingedampft. Der Rückstand wurde mit 200 ml gesätt. K_2CO_3 -Lösung versetzt und mit Essigester 5mal extrahiert. Der Essigesterrückstand (30 g Öl) wurde bei 0,5 Torr und 80—100° im Kugelrohr destilliert. Die Fraktion bis 90° (Luftbad) (5 g) wurde verworfen. Die höher siedenden Anteile (23 g) kristallisierten zum Teil. Durch Extraktion mit Äther im Soxhlet erhielt man neben in Äther schwer löslichen, öligen Anteilen durch Dekantieren und Kühlen der Ätherlösung 10,0 g rohes 1 (10% d. Th.), welches nach 2maligem Umlösen aus Äther bei 103—104° schmolz.

Versuch 4

1,0 g 3-Amino-5-methyl-4,5-dihydroisoxazol (1) wurden in alkohol. Lösung am Pt-Katalysator (hergestellt aus 100 mg PtO_2 durch Aushydrieren) bei 20° hydriert. Innerhalb von 30 Min. war die ber. Menge H_2 (260 ml) aufgenommen. Nach der Filtration vom Katalysator und Stehen bei 20° über Nacht wurde NH_3 -Geruch festgestellt. Der Eindampfrest wurde bei 0,5 Torr und 100—120° (Luftbad) im Kugelrohr destilliert, wobei man 600 mg eines gelben, viskosen Öles erhielt, welches, mit Äther und Aceton digeriert, teilweise kristallisierte. Nach Umlösen aus Äther erhielt man 3-Hydroxybuttersäureamid vom Schmp. 83—86° (identifiziert durch Misch-

probe mit 3-Hydroxybutyramid, welches aus β -Butyrolacton und flüss. NH_3 hergestellt wurde).

$\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_2$. Ber. C 46,60, H 8,80, N 13,58.

Gef. C 46,88, H 8,90, N 13,62.

Versuch 5

500 mg **1** in 40 ml CCl_4 wurden mit 900 mg N-Bromsuccinimid und 25 mg Benzoylperoxid versetzt und 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Der Eindampferest wurde mit 20 ml 2*n*-NaOH 3 Stdn. auf 90° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit Essigester extrahiert. Der Eindampferest (20 mg) zeigte im DC (Silicagel Merck, Essigester/Benzol 3:1) nach Entwicklung mit Ehrlich-Reagens neben 3-Amino-5-methyl-4,5-dihydroisoxazol (**1**) (R_f 0,18) auch 3-Amino-5-methylisoxazol (**2**) R_f 0,67.

Versuch 6

3,8 g **1** wurden in 15 ml absol. Pyridin suspendiert und bei 0° mit 9,7 g p-Acetaminobenzolsulfochlorid portionsweise versetzt. Nach 14 Stdn. Stehen bei 0° und 1stdg. Schütteln bei 20° wurde die Lösung mit 20 ml Eiswasser versetzt, nach 60 Min. im Vak. eingedampft, der Rückstand mit Essigester und Na_2CO_3 -Lösung geschüttelt und die wäßr. Schicht abgetrennt. Durch Ansäuern mit verd. HCl fielen 3,8 g Rohprodukt aus, welches nach 2maligem Umlösen aus Alkohol 1,1 g (9,6% d. Th.) reines 3-(p-Acetamino)-benzolsulfonamido-5-methyl-4,5-dihydroisoxazol (**3**), Schmp. 218—221°, ergab.

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Ber. C 48,47, H 5,08, N 14,13, S 10,78.

Gef. C 48,62, H 5,12, N 13,93, S 10,71.

Versuch 7

Wie in Vers. 6 werden 5,0 g **1** mit 12,2 g p-Nitrobenzolsulfochlorid in 25 ml Pyridin acyliert. Die analog vorgenommene Aufarbeitung ergab 5,3 g rohes 3-(p-Nitro)-benzolsulfonamido-5-methyl-4,5-dihydroisoxazol (**4**), dessen Schmp. (150—152°) durch Umlösen aus Alkohol auf 153—154° stieg.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Ber. C 42,09, H 3,90, N 14,73, S 11,24.

Gef. C 42,23, H 3,95, N 14,89, S 11,42.

Versuch 8

1 g **4** werden in 10 ml Essigester gelöst, mit 1 ml Wasser versetzt und mit 3 g Al/Hg (Folie) unter Kühlung und Schütteln reduziert. Nach 45 Min. werden weitere 3 g Al-Amalgam und 1 ml Wasser zugegeben. Unter öfterem Umschütteln läßt man noch 3 Stdn. reagieren und filtriert dann. Der Rückstand wird mit Essigester gewaschen und die organischen Schichten zur Trockne eingedampft. Der Trockenrest wurde in 2*n*-HCl gelöst, filtriert und mit Na_2CO_3 auf pH 6 gebracht. Die erhaltene Fällung wurde unter Zusatz von Tierkohle aus Wasser umgelöst. Das beim Kühlen auf 0° erhaltene, amorphe Material kristallisierte langsam; durch mehrmaliges Umlösen aus Wasser erhielt man 3-(4-Amino)-benzolsulfonamido-5-methyl-4,5-dihydroisoxazol (**5**), Schmp. 107—108° (Ehrlich-Reaktion positiv).

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Ber. C 47,04, H 5,13, N 16,46, S 12,56.

Gef. C 47,25, H 5,31, N 16,35, S 12,76.

Versuch 9

11,3 g 2,3-Dibrombutyronitril¹⁰ (Sdp.₁₀ 93—97°; Ber. Br 70,44, Gef. Br 67,35) und 3,5 g Hydroxylamin · HCl wurden in 10 ml Methanol gelöst und bei 0° mit 1,15 g Na in 15 ml Methanol versetzt. Nach 2täg. Stehen bei 20° wurden weitere 2,3 g Na in 30 ml Methanol zugegeben und der Ansatz 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen wurde mit gesätt. K₂CO₃-Lösung versetzt und 4mal mit Essigester extrahiert. Der Essigesterrückstand wurde im Kugelrohr destilliert, wobei 1,1 g tiefschmelzendes Destillat mit positiver *Ehrlich*- und *Beilstein*-reaktion erhalten wurden.

Die nach der üblichen Methode durchgeführte Acylierung des Destillates mit p-Nitrobenzolsulfonchlorid in Pyridin ergab 3-(p-Nitro)-benzolsulfonamido-5-methylisoxazol (Schmp. 197—200°), welches mit der beschriebenen Verbindung¹¹ identisch war.

Versuch 10

40 ml 17proz. NaOH wurden bei —10° mit 5,2 g Hydroxylamin · HCl und dann mit 11,35 g 2,3-Dibrombutyronitril versetzt. Nach 48stdg. Schütteln bei 20° und Auflösen der noch öligen Anteile durch Zusatz von Alkohol wurde 3 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlen und Sättigen mit K₂CO₃ wurde mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt (2,9 g) wurde im Kugelrohr destilliert. Das Destillat (2,5 g) erwies sich im DC (Kieselgel Merck, Benzol/Essigester 1:3) als ein Gemisch von 3-Amino-5-methylisoxazol (2, R_f 0,67) und 5-Amino-3-methylisoxazol¹² (R_f 0,78).

Versuch 11 (ohne Überschuß an Alkali)

31 ml 10proz. NaOH (0,076 Mol) werden mit 3,6 g (0,05 Mol) Hydroxylamin · HCl und darauf mit 2,89 g (0,01 Mol) 2,3-Dibromzimsäurenitril in 56 ml Alkohol unter Rühren bei 20° versetzt. Nach 14stdg. Rühren bei 20° wurde der Alkohol im Vak. bei 35° abgezogen und die zurückbleibende wäßr. Phase mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt enthielt 1,2 g Rohprodukt (Schmp. 60—80°).

Die Säulenchromatographie der Benzollösung des Rohproduktes (Al₂O₃-Woelm II—III) ergab nach Elution mit Benzol/Aceton (10:1) 0,35 g 5-Amino-3-phenylisoxazol¹³ (Schmp.: 111°, 22 % d. Th.) und nach weiterer Elution mit Benzol/Aceton (10:2) 0,32 g 3-Amino-5-phenylisoxazol⁵ (12; Schmp.: 137°, 20 % d. Th.).

Versuch 12 (mit überschüssigem Alkali)

Wie in Versuch 11 wurden 148 ml 10proz. NaOH (0,37 Mol) und 15,4 g Hydroxylamin · HCl (0,22 Mol) mit 12,1 g 2,3-Dibromzimsäurenitril (0,042 Mol) in 100 ml Alkohol zur Reaktion gebracht. Die chromatographische Trennung ergab 1,8 g 5-Amino-3-phenylisoxazol (36% d. Th.) und 0,67 g 3-Amino-5-phenylisoxazol (12; 13% d. Th.).

Versuch 13

100 ml 16proz. NaOH werden mit 15,2 g Hydroxyharnstoff versetzt und die Lösung mit K₂CO₃ gesättigt. Darauf wurden 45,5 g 2,3-Dibrombutyronitril zugegeben, 45 Stdn. bei 20° geschüttelt, dann von ausgeschiedenen anorganischen Salzen filtriert, das Filtrat mit etwas Alkohol homogenisiert und in zwei gleiche Anteile geteilt.

Die eine Hälfte des Ansatzes wurde bei 20° im Vak. vom Alkohol befreit und mit Essigester extrahiert. Der zum größten Teil kristalline Eindampfrückstand (8,4 g) gab positive *Ehrlich*- und *Beilstein*reaktion. Die quantit. Brombestimmung ergab einen Gehalt von etwa 17% des für reines 3-Amino-4-brom-5-methyl-4,5-dihydroisoxazol (**6**, R = CH₃, R' = H) berechneten Wertes.

Dieses Rohprodukt wurde in 40 ml Pyridin mit 34 g 4-Acetaminobenzolsulfochlorid bei 0° acyliert. Das wie üblich isolierte Produkt wurde mit 140 ml 10proz. NaOH während 90 Min. am Wasserbad verseift. Durch Neutralisieren der filtrierten Lösung mit Essigsäure erhielt man eine Rohfällung, aus der durch Umlösen aus verd. Alkohol reines 3-(p-Aminobenzol)-sulfonamido-5-methylisoxazol, Schmp. 168—169° (53,5% d. Th., bez. auf Hydroxyharnstoff) erhalten wurden. Die Verbindung wurde spektroskopisch und chromatographisch mit einem Originalpräparat⁹ (**11**) identifiziert.

Versuch 13a

Die zweite Hälfte des im Vers. 13 bereiteten Ansatzes wurde 3 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Die übliche Aufarbeitung auf Basen ergab 7,6 g rohes 3-Amino-5-methylisoxazol (**2**) mit einem geringen Bromgehalt (1,8%, ber. auf **6**). Durch Umlösen aus Benzol erhielt man 6,6 g reines, bromfreies **2** (67% d. Th.).

Versuch 14

5 g frisch destill. Crotonsäurenitril wurden in 6 ml absol. Methanol gelöst, bei 0° unter Rühren mit 12 g Brom tropfenweise versetzt, 12 Stdn. bei 0° und weitere 24 Stdn. bei 20° im Dunkeln aufbewahrt. Die so hergestellte methanol. Lösung von 2,3-Dibrombutyronitril wurde unter Kühlen mit 20 ml 15proz. NaOH versetzt. Die erhaltene Lösung wird nun zu einer Lösung von 5,7 g Hydroxyharnstoff in 60 ml 10proz. NaOH gegeben, 40 Stdn. bei 20° geschüttelt und abschließend 2 Stdn. am Wasserbad erwärmt. Die Extraktion mit Essigester ergab 5,5 g (75% d. Th.) bromfreies, chromatographisch einheitliches **2**, Schmp. 60°.

Versuch 15

Ein wie in Vers. 14 behandelter Ansatz wird nach dem 2stdg. Erwärmen auf dem Wasserbad im Vak. zur Trockne eingengt. Nach Entfernung der letzten Wasserreste durch azeotropes Abdestillieren mit Benzol wurde der Rückstand 2mal mit 50 ml siedendem Benzol extrahiert und die Extrakte auf 40 ml eingengt. Nach Versetzen mit 15 ml absol. Pyridin wurden 15,1 g p-Acetaminobenzolsulfochlorid in Portionen zugegeben und der Ansatz 60 Min. geschüttelt. Nach Zugabe von 80 ml 16proz. NaOH wurden am Ölbad 85 ml Lösungsmittel bis zu einer Badtemp. von 140° abdestilliert. Anschließend wurde noch 90 Min. am Wasserbad erhitzt. Nach Zugabe von Tierkohle wurde filtriert und das Filtrat mit Eisessig auf pH 5 angesäuert. Das so erhaltene 3-(p-Aminobenzol)-sulfonamido-5-methylisoxazol⁹ (10,8 g, 57% d. Th. ber. auf Crotonsäurenitril) ist nach Umlösen aus 75 ml 40proz. Alkohol chromatographisch einheitlich (10,0 g), Schmp. 168—170°.

Versuch 16

40 g Hydroxyharnstoff wurden in 320 ml 20proz. NaOH gelöst. Dann wurden unter heftigem Rühren und Kühlen mit Eis 112 g α,β -Dibrom-

propionitril innerhalb 30 Min. zugetropft, wobei die Reaktionstemp. auf 15° gehalten wurde, die Lösung bei 20° 3 Stdn. weitergerührt und schließlich 48 Stdn. bei 20° belassen. Der Ansatz wurde sodann mit CO₂ auf pH 8 abgestumpft und 1mal mit 120 ml und 11mal mit 60 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten getrockn. Essigesterextrakte hinterließen 33 g Öl, welches vakuumdestilliert wurde. 29,0 g rohes **7** (Beilstein-probe positiv), Schmp. ~ 20°.

12 g des obigen Destillates wurden 2½ Stdn. mit 10 ml trockenem Pyridin unter Rückfluß erhitzt; dann wurde bei 10 Torr destilliert. Nach dem Pyridin gingen bei 135—138° (Badtemp.) 11,4 g (62% d. Th. Gesamtausbeute) farbloses, bromfreies 3-Aminoisoxazol (**7**) über; $n_D^{20} = 1,5090$, Sdp.₁₀ 101°.

C₃H₄N₂O. Ber. C 42,85, H 4,80, N 33,32.

Gef. C 42,05, H 4,84, N 33,45.

Versuch 17

6,2 g **7** wurden in 70 ml Pyridin mit 19 g p-Acetaminobenzolsulfochlorid auf übliche Weise acyliert. Man erhält 18,5 g N-4-Acetylderivat von **8**, Schmp. (Zers.) 250—260°.

15 g dieses Acetylderivates wurden mit 125 ml 2*n*-NaOH 70 Min. am Wasserbad hydrolysiert. Durch Neutralisieren und Umlösen der Fällung aus 20proz. Alkohol erhielt man 9,4 g 3-(p-Amino)-benzolsulfonamidoisoxazol (**8**), Schmp. 141—142°. Bei einem anderen, gleichartigen Versuch wurde eine dimorphe¹⁹ Form von **8**, Schmp. 124—125° erhalten, welche analysiert wurde.

C₉H₉N₃O₃S. Ber. C 45,18, H 3,79, N 17,56, S 13,41.

Gef. C 45,38, H 3,89, N 17,58, S 13,41.

Versuch 18

67 g Methacrylonitril wurden mit dem gleichen Volumen Äther verdünnt und innerhalb 3 Stdn. unter Rühren und Eiskühlung mit 160 g Brom versetzt. Die fast farblose Lösung wurde 14 Stdn. bei 20° belassen und dann im Vak. fraktioniert. Man erhielt so 207 g 2,3-Dibromisobutyronitril, Sdp.₁₀ 85—87° (91% d. Th.); $n_D^{20} = 1,5144$.

C₄H₅Br₂N. Ber. Br 70,44. Gef. Br 70,58.

Versuch 19

7,6 g Hydroxyharnstoff wurden in 200 ml 12proz. NaOH gelöst und mit 100 ml Methanol und 22,7 g 2,3-Dibromisobutyronitril versetzt, wobei exotherme Reaktion eintrat. Der nach 30 Min. homogene Ansatz wurde 5 Tage bei 20° aufbewahrt und dann ohne Rückflußkühler 2 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Die Essigesterextraktion ergab 6,0 g rohes, bromfreies 3-Amino-4-methylisoxazol (**9**) (61% d. Th.). Das Rohprodukt wurde durch Kugelrohrdestillation (0,5 Torr, Badtemp. 100°) und Umkristallisation aus Benzol und Äther gereinigt; Schmp. 45—50°.

C₄H₆N₂O. Ber. C 48,97, H 6,16, N 28,56.

Gef. C 49,14, H 6,28, N 28,42.

¹⁹ Befund von Frau Prof. Dr. Maria Kuhnert, Pharmakognostisches Institut der Universität Innsbruck.

Versuch 20

0,98 g 3-Amino-4-methylisoxazol (**9**) wurden mit 2,6 g p-Acetaminobenzolsulfochlorid in 8 ml Pyridin bei 20° acyliert. Das isolierte Produkt (2,2 g) wurde mit 20 ml 10proz. NaOH am Wasserbad 1 Stde. hydrolysiert. Durch Ansäuern mit Eisessig erhielt man 1,57 g 3-(p-Amino)-benzolsulfonamido-4-methylisoxazol, Schmp. 180—183°; analysenrein (2mal aus Alkohol) schmilzt es bei 182—183°.

$C_{10}H_{11}N_3O_3S$. Ber. C 47,42, H 4,35, N 16,59, S 12,66.

Gef. C 47,49, H 4,57, N 16,38, S 12,77.

Versuch 21 (mit 2 Mol NaOH)

2,63 g Hydroxyharnstoff in 80 ml Methanol wurden bei 0° mit 20 ml 14proz. NaOH und darauf mit 10 g 2,3-Dibromzimtsäurenitril in 40 ml Methanol versetzt. Der Ansatz wurde 3 Stdn. bei 20° gerührt und dann 48 Stdn. stehengelassen. Nach Abziehen des Methanols im Vak. wurde mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand wurde säulenchromatographiert (vgl. Vers. 11 und 12), wobei nach einem noch nitrilhältigen, öligen Vorlauf 3,0 g (58% d. Th.) 3-Amino-5-phenylisoxazol (**12**), Schmp. 135°, erhalten wurden. Die isomere 5-Aminoverbindung mit kürzerer Retentionszeit (vgl. Vers. 11) konnte nicht beobachtet werden.

Versuch 22 (mit 3 Mol NaOH)

Wie in Vers. 21, wurden 20 ml 21proz. NaOH mit 2,63 g Hydroxyharnstoff und 10 g 2,3-Dibromzimtsäurenitril zur Reaktion gebracht. Die analoge Aufarbeitung ergab nach Umlösen aus Benzol (ohne Chromatographie) 2,9 g (56% d. Th.) an reinem **12**, Schmp. 137°.

Versuch 23

13,8 g Na wurden in 200 ml Methanol gelöst und bei 0° mit 15,2 g Hydroxyharnstoff versetzt. Nach 2 Stdn. bei 0° wurde mit einer Lösung von 53,4 g 1-Cyan-1,2-dibromcyclohexan^{14, 15} in 100 ml Methanol tropfenweise versetzt und 15 Stdn. bei 20° gehalten. Nach 9stdg. Erhitzen am Wasserbad wurde vom ausgeschiedenen NaOCN und NaBr filtriert und im Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde mit 240 ml halbgesättigter K_2CO_3 -Lösung aufgenommen und 3mal mit je 100 ml Essigester extrahiert. Die Essigesterlösung wurde mit 3mal 70 ml 2*n*-HCl rückgeschüttelt, die HCl-Lösung mit K_2CO_3 gesättigt und abermals mit Essigester extrahiert. Man erhielt so 16,4 g (60% d. Th.) rohes **13**, das laut DC (vgl. Tab. 2) Spuren 3-Aminotetramethylenisoxazol (**14**) enthielt.

Zur Reinigung wurde **13** aus Wasser umgelöst und anschließend in einem Kurzwegesublimator bei 0,1 Torr und 130° sublimiert; Schmp. 125—127° (spektroskopische Daten vgl. Tab. 2).

$C_7H_{10}N_2O$. Ber. C 60,83, H 7,29, N 20,27, O 11,58.

Gef. C 60,67, H 7,28, N 20,33, O 11,83.

Das auf übliche Weise in Benzol oder Dioxan hergestellte p-Tosylureidoderivat von **13** zeigte nach Umfällen aus $NaHCO_3$ -Lösung/HCl den Schmp. 142—146°.

$C_{15}H_{17}N_3O_4S$. Ber. C 53,72, H 5,11, N 12,52, S 9,56.

Gef. C 53,38, H 5,14, N 12,52, S 9,52.

Versuch 24

63 g α -Hydroxymethylencyclohexanon (0,5 Mol) wurden in 40 ml Alkohol gelöst und bei 0–5° C mit einer konz. wäßr. Lösung von 35 g $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (0,6 Mol) und 6 ml konz. HCl (60 mMol) unter Rühren versetzt. Nach 5 Stdn. bei 20° wurde am Rotationsverdampfer der Großteil des Alkohols schonend abgezogen, Wasser zugesetzt und ausgeäthert. Die getrocknete Ätherphase wurde eingedampft und fraktioniert. Dabei gingen bei 14 Torr und 92–95° 52,4 g (d. s. 85% d. Th.) eines Gemisches von 4,5-Tetramethylen- und 3,4-Tetramethylen-isoxazol über. Dieses Gemisch wurde in 1000 ml absol. Äther gelöst und bei 0–10° mit 17,3 g Na (0,75 Mol), die in 70 ml absol. Alkohol gelöst waren, langsam versetzt. Nach 20 Stdn. wurde das ausgefallene Natriumsalz des α -Cyancyclohexanons abfiltriert und mit Äther gewaschen.

29 g dieses Salzes (200 mMol) wurden zu einer Lösung von 3,5 g NaOH in 110 ml Wasser gegeben und mit 18,5 g $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (0,268 Mol) versetzt. Aus der wäßr. Lösung kristallisierten 13,0 g 5-Amino-3,4-tetramethylen-isoxazol (**15**)¹⁷, welches, aus Wasser einmal umkristallisiert, bei 128° schmolz.

Das auf übliche Weise aus **15** in Benzol hergestellte rohe p-Tosylureido-derivat wurde zur Reinigung in CHCl_3 gelöst, die Lösung mit *n*-HCl und dann 2mal mit Wasser geschüttelt. Nach Abziehen des CHCl_3 wurde der Rückstand aus Benzol umgelöst; Schmp. 138–141°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ Ber. C 53,72, H 5,11, N 12,52, S 9,56.
Gef. C 53,91, H 5,17, N 12,30, S 9,52.