

Thiophen als Strukturelement physiologisch aktiver Substanzen, 17. Mitt.¹⁾

Thienoisoxazole durch nukleophile Substitution

Dieter Binder*, Christian R. Noe, Karl Baumann und Wolfgang Holzer

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität, Getreidemarkt 9, A-1060 Wien

Eingegangen am 30. Oktober 1987

Eine neue Synthese von 3-substituierten Thieno[2,3-d]- bzw. [3,2-d]isoxazolen mittels Ringschluß durch intramolekulare nukleophile Substitution an Oximen des Typs **5** bzw. **7** wird beschrieben. Seitenkettenmodifikation an **2d** führt zum Sulfonamid **1b**, welches ein Thiophenanalogen des Antikonvulsivums AD 810 (**A**) ist. **1b** zeigt sowohl im Antipentetrazol-Test als auch im Elektroschock-Test praktisch keine Aktivität.

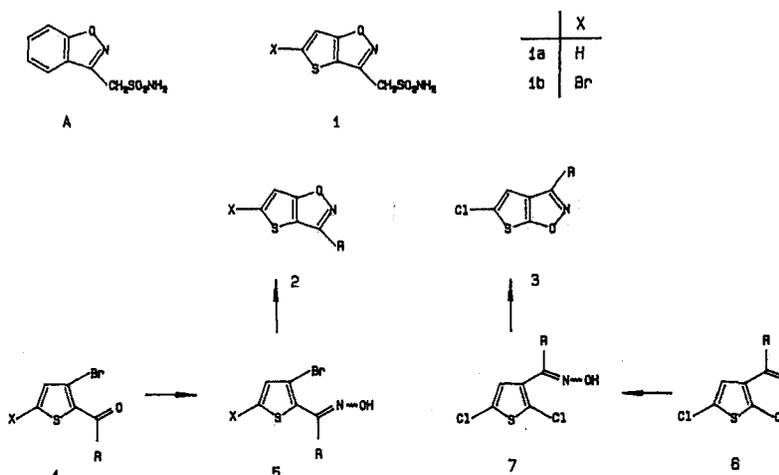
Thiophen as a Structural Element of Physiologically Active Compounds, XVII¹⁾: Thienoisoxazoles via Nucleophilic Substitution

A novel method for the synthesis of 3-substituted thieno[2,3-d]- and [3,2-d]isoxazoles is described, which involves ring closure of the oximes **5** and **7** through intramolecular nucleophilic substitution. Modification of the side chain in **2d** leads to the sulfonamide **1b**, which is a thiophene analogon to the anticonvulsant AD 810 (**A**). Compound **1b** exhibits practically no activity as well in the antipentetrazol test as in the electroshock test.

In der vorhergehenden Mitteilung¹⁾ berichteten wir über die Synthese des Sulfonamides **1a** mittels einer Reaktionssequenz, die als entscheidenden Schritt eine Ringtransformationsreaktion von 7-Hydroxy-5H-thieno[3,2-b]pyran-5-on zu einem 3-substituierten Thieno[2,3-d]isoxazol erhielt. Ein Nachteil dieses Verfahrens besteht darin, daß die Herstellung des Eduktes für den Isoxazolringschluß relativ umständlich ist und dieser nur mit mäßigen Ausbeuten abläuft. Außerdem erscheint die Methode für die Herstellung der strukturisomeren Thieno[3,2-d]isoxazole nicht geeignet, da dabei die Synthese über die für ihre Instabilität und Tendenz zu Umlagerungsreaktionen bekannten 2-Hydroxythiophene als Zwischenprodukte verlaufen müßte. Dies veranlaßte uns zu versuchen, die Oxime **5** bzw. **7** durch intramolekulare nukleophile Substitutionsreaktionen am Thiophenkern zu Thieno[2,3-d]- bzw. Thieno[3,2-d]isoxazolensystemen vom Typ **2** bzw. **3** umzusetzen.

Synthese von Thieno[2,3-d]isoxazolen

Die bei der Ringschlußreaktion zum Aufbau des Thieno[2,3-d]isoxazolsystems als Edukte benötigten Oxime **5b–5e** konnten aus den 2-Acylthiophenen **4b²⁾**, **4c**, **4d³⁾** und **4e⁴⁾** und Hydroxylaminhydrochlorid mit guten Ausbeuten erhalten werden, **5a** war bereits beschrieben⁵⁾. Dc und NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigten, daß **5c**, **5d** und **5e** als E/Z-Diastereomerengemische vorlagen, während **5a** und **5b** nur in einer Form nachzuweisen waren. Es wurden Cyclisierungsversuche an Modellverbindungen in HMPTA, DMF, Toluol und DMF/Toluol mit NaH bzw. Kaliumcarbonat als Base unternommen. Am geeignetsten für die Ringschlußreaktion erwies sich schließlich die Verwendung der



	X	R
2a, 4a, 5a	H	CH ₃
2b, 4b, 5b	Br	CH ₃
2c, 4c, 5c	Br	Ph
2d, 4d, 5d	Br	COOEt
4e, 5e	Br	CH ₂ Cl

	R
3a, 6a, 7a	COOEt
6b, 7b	CH ₃
6c, 7c	CH ₂ Cl

nicht nukleophilen Base K_2CO_3 in absol. DMF. Trotz optimierter Reaktionsbedingungen gelang die Cyclisierung von **5a** und **5b** auf diese Weise nur mit mäßigem Erfolg (ca. 25 % Ausbeute an **2a** bzw. **2b**), bei der Reaktion an **5e** konnte in dem entstandenen unübersichtlichen Produktgemisch das entspr. Thieno[2,3-d]isoxazol überhaupt nicht nachgewiesen werden.

Als Ursache für die schlechten Ergebnisse bei den Ringschlüssen an **5a**, **5b** und **5e** wurde die hohe Reaktivität dieser Verbindungen (und deren Cyclisierungsprodukte), bedingt durch acide H-Atome am C-Atom in α -Stellung zur C=N-Funktion, angenommen. Deshalb wurde das nicht enolisierbare Phenyl-Oxim **5c** unter den gleichen Bedingungen umgesetzt: Tatsächlich ließ sich diese Verbindung fast quantitativ in das Cyclisierungsprodukt **2c** überführen. Auch die Herstellung der Verbindung **2d** aus dem ebenfalls keine aciden α -H-Atome tragenden **5d** gelang so mit zufriedenstellender Ausbeute. Allerdings mußten in diesem Fall nicht nukleophile Basen für die Ringschlußreaktion verwendet werden, weil in Analogie zu entspr. Benzolderivaten⁶⁾ eine Weiterreaktion der Cyclisierungsprodukte unter Öffnung des Isoxazolrings zu o-Hydroxynitrilen erwartet werden mußte. Tatsächlich erfuhr **2d** durch nukleophile Basen wie Natriummethylat in DMF bereits bei Raumtemp. quantitative Ringöffnung zu **8**.

Die hier vorgeschlagene Reaktionssequenz **4** \rightarrow **5** \rightarrow **2** erweist sich somit als einfache präparative Methode zur Synthese von 3-substituierten Thieno [2,3-d]isoxazolsystemen, sofern die Edukte **4** nicht enolisierbare Ketone sind.

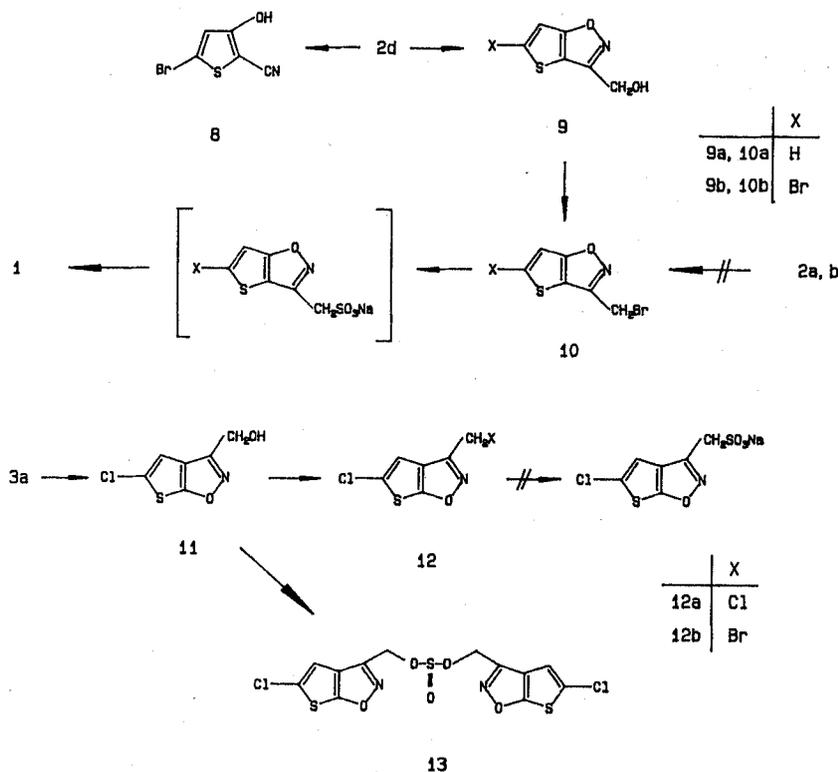
Synthese von Thieno[3,2-d]isoxazolen

Das einzige bisher beschriebene Verfahren zum Aufbau des Thieno[3,2-d]isoxazol-Ringsystems ist die 1,3-dipolare Cycloaddition von Nitriloxiden an Thiophene oder Dihydro-

thiophene⁷⁾. Die Reaktion führt zu hydrierten Ringsystemen und ist überdies aufgrund ihrer geringen Regioselektivität zur Herstellung von Verbindungen des Typs **3** nicht geeignet. Daher wurde versucht, durch eine Übertragung des im vorigen Kapitel beschriebenen Verfahrens auf die isomere [3,2-d] Reihe eine neue Zugangsmöglichkeit zum Thieno[3,2-d]isoxazol-Ringsystem zu schaffen. Dazu untersuchten wir das Cyclisierungsverhalten von Oximen des Typs **7**, die aus den entspr. Ketonen mit Hydroxylaminhydrochlorid erhalten wurden. Unter den für den Ringschluß an Verbindungen des Typs **5** verwendeten Bedingungen konnten weder **7b**⁸⁾ noch **7c** cyclisiert werden. Der Umstand, daß der Ringschluß der zu **7b** isomeren Oxime **5a** und **5b** noch mit mäßigen Ausbeuten gelungen war, weist darauf hin, daß der störende Einfluß acider α -Protonen in der [3,2-d] Reihe noch ausgeprägter als in der [2,3-d] Reihe ist. Erwartungsgemäß ließ sich das nicht enolisierbare **7a** im Gegensatz zu **7b** und **7c** in die Zielverbindung **3a*** überführen. Diese Übertragung des in der [2,3-d] Reihe verwendeten Verfahrens auf die isomere [3,2-d] Reihe stellt damit die bisher einzige Synthesemethode für Verbindungen des allgemeinen Typs **3** dar.

Modifikation der Seitenkette von **2d** und **3a**

Zur Herstellung des pharmakologisch interessanten Sulfonamides **1b** nach der in Schema 2 angegebenen Reaktionssequenz wurde der Ester **2d** zum entspr. Alkohol **9b** reduziert. Als Reduktionsmittel mußte DIBALH in Diethylether verwendet werden, Lithiumaluminiumhydrid führte zur Ent-



* Die Reaktion von **3a** mit Natriummethylat/DMF führte – wie bei der isomeren [2,3-d] Reihe – auch hier zur Öffnung des Isoxazolringes, allerdings konnten dabei keine definierten Verbindungen aus dem komplexen Reaktionsgemisch isoliert werden.

halogenierung am Thiophenkern unter Bildung von **9a**. Die Alkohole **9a** und **9b** sind zersetzliche Öle, die wegen ihrer Instabilität sofort mit Phosphoroxobromid zu den entspr. Bromomethylderivaten **10a** bzw. **10b** umgesetzt wurden. Versuche, durch Seitenkettenhalogenierung von **2b** zu **10b** zu gelangen, schlugen fehl (auch **2a** konnte nicht zu **10a** bromiert werden). Umsetzung von **10b** mit Natriumsulfit, Säurechloridbildung und anschließende Reaktion mit Ammoniak (in Anlehnung an Lit.¹⁾) führte schließlich zum gewünschten Sulfonamid **1b**.

Leider gelang die Übertragung dieses Verfahrens auf die isomere [3,2-d] Reihe nicht. Es ließ sich zwar analog zu **2d** auch **3a** mit DIBALH zum korrespondierenden Alkohol **11** reduzieren**, der ebenfalls wegen seiner Instabilität sofort mit Phosphoroxochlorid bzw. -oxybromid zu den Halogenmethylderivaten **12a** bzw. **12b** umgesetzt wurde (Reaktion von **11** mit Thionylchlorid führte zum Dimer **13**). Interessanterweise gelang jedoch weder an **12a** noch an **12b** der in der isomeren [2,3-d] Reihe angewandte Sulfitaustausch. Auch eine Reihe von Versuchen, auf anderen Wegen eine S-hältige Funktion in die Seitenkette einzuführen (Umsetzungen von **12b** mit Na₂S₂, NaSH, KSH, Na₂CS₃ in MeOH, MeOH/H₂O und DMF, Reaktion von **12b** mit n-BuLi in Diethylether bei -90 °C, Umsetzung von **7a** mit P₂S₅ bzw. „Lawesson-Reagens“) gelangen nicht.

Pharmakologische Untersuchungen

Die Verbindung **1b**, ein Thiophenanalogen des Antikonvulsivums AD 810⁹⁾, wurde im Antipentetrazoltest (Maus und Ratte) und im Elektroschocktest (Maus) geprüft. Die Verbindung war auch in hohen Dosen – genauso wie das Des-Bromderivat **1a**¹⁾ – inaktiv.

Für die Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen danken wir der Firma Hoffmann-La Roche & Co. AG, insbesondere den Herren Dr. P. Loelliger und Dr. E. Kyburz.

** Bei Reduktion von **3a** mit LiAlH₄ in Diethylether wurden wesentlich niedrigere Ausbeuten an **11** erzielt.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: nach Kofler, nicht korrigiert; – Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien, Leitung Dr. J. Zak. – ¹H-NMR-Spektren (60 MHz): Perkin Elmer R12A. – ¹³C-NMR-Spektren (22.5 MHz): Jeol FX 90Q. – IR-Spektren: Perkin Elmer IR 377.

5-Brom-3-thieno[2,3-d]isoxazolmethansulfonsäureamid (**1b**)

Eine Lösung von 6.65 g (22.4 mmol) **10b** in 70 ml Methanol wurde mit 4.71 g (37.4 mmol) Natriumsulfit in 70 ml Wasser versetzt und 4 h bei 50–55 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittelgemisches i. Vak. (Badtemp. maximal 55 °C) wurde der Rückstand mehrmals mit heißem absol. Methanol extrahiert, die vereinigten Methanolphasen wurden zur Entfernung von unlöslichen Anteilen heiß filtriert und i. Vak. zur Trockene eingedampft. Der dabei erhaltene Rückstand wurde mit absol. Diethylether digeriert, getrocknet, mit 100 ml POCl₃ versetzt und das Gemisch 2.5 h zum Rückfluß erhitzt. Der nach Entfernen des überschüssigen POCl₃ i. Vak. verbliebene Rückstand wurde in 150 ml Ethylacetat aufge-

nommen und über eine dünne Hyfloschicht filtriert. Das Filtrat wurde in einem Eisbad gekühlt und trockenes Ammoniak bis zur Sättigung eingeleitet (Temp. < 20 °C). Es wurde noch 30 min gerührt, anschließend mit 150 ml Wasser versetzt, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase erschöpfend mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet, und i. Vak. eingedampft; der Rückstand wurde zweimal aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 4.8 g (72 % d. Th.) **1b**, farblose Kristalle, Schmp. 184–185 °C (EtOH). – ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 7.76 (s, 1H, Th-H), 7.30 (s, breit, 2H, mit D₂O austauschbar, NH₂), 4.67 (s, 2H, CH₂). – ¹³C-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 169.26 (s, C-3), 148.34 (s, C-6a), 125.21 (s, C-5), 118.11 (s, C-3a), 113.07 (d, C-6), 50.60 (t, CH₂). – C₆H₃BrN₂O₃S₂ (297.2) Ber. C 24.3 H 1.70 N 9.4 Gef. C 24.3 H 1.73 N 9.6.

3-Methyl-thieno[2,3-d]isoxazol (**2a**)

Ein Gemisch aus 1.5 g (6.8 mmol) **5a**⁵⁾ und 1.0 g (7.2 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat in 20 ml absol. DMF wurde 2 h bei 100 °C gerührt und nach dem Abkühlen auf 100 ml 2N HCl gegossen. Nach erschöpfender Extraktion mit Diethylether wurden die vereinigten organischen Phasen zweimal mit 2N NaOH und mehrmals mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. bei einer Badtemp. < 40 °C eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde sc gereinigt (Kieselgel; Benzol): 240 mg (25 % d. Th.) **2a**, farbloses Öl. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.60 und 7.52 (A-Teil eines AB-Systems, J = 4.8 Hz, 1H, H-5), 7.03 und 6.95 (B-Teil eines AB-Systems, J = 4.8 Hz, 1H, H-6), 2.47 (s, 3H, CH₃). – C₆H₃NOS (139.2) Ber. C 51.8 H 3.62 N 10.1 Gef. C 51.1 H 3.74 N 9.8.

5-Brom-3-methyl-thieno[2,3-d]isoxazol (**2b**)

Ein Gemisch aus 5.0 g (16.7 mmol) **5b** und 3.46 g (25 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat in 60 ml absol. DMF wurde 3 h zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde über Hyflo filtriert, auf 2N HCl gegossen und, wie bei **2a** beschrieben, aufgearbeitet. Der nach Reinigung durch SC (Kieselgel; Benzol) erhaltene Rückstand wurde aus Petrolether umkristallisiert. Ausb. 870 mg (24 % d. Th.) **2b**, farblose Kristalle, Schmp. 139–140 °C (Petrolether). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.44 (s, 1H, Th-H), 2.51 (s, 3H, CH₃). – C₆H₄BrNOS (218.1) Ber. C 33.1 H 1.85 N 6.4 Gef. C 32.9 H 1.99 N 6.4.

5-Brom-3-phenyl-thieno[2,3-d]isoxazol (**2c**)

Ein Gemisch aus 10.32 g (28.6 mmol) **5c** und 10.0 g (71.5 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat in 170 ml absol. DMF wurde 50 min auf 90 °C erhitzt und nach dem Abkühlen auf 2N HCl gegossen. Die wäßrige Phase wurde erschöpfend mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2N NaOH und mehrmals mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄/Aktivkohle getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 7.1 g (89 % d. Th.) **2c**, farblose Kristalle, Schmp. 101–103 °C (MeOH). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.80–7.30 (m, 5H, Ph-H), 7.15 (s, Th-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 169.58 (s, C-3), 154.68 (s, C-6a), 130.46, 129.0, 126.89 (d, C-2', 6', C-3', 5', C-4'), 127.22 (s, C-1'), 124.02 (s, C-3a), 116.38 (s, C-5), 113.07 (d, C-6). – C₁₁H₆BrNOS (280.2) Ber. C 47.2 H 2.16 N 5.0 Gef. C 47.3 H 2.23 N 5.0.

5-Brom-3-thieno[2,3-d]isoxazolcarbonsäureethylester (**2d**)

Ein Gemisch aus 10.0 g (28 mmol) **5d** und 3.9 g (28 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat in 100 ml absol. DMF wurde unter gutem Rühren 2 h auf 80–90 °C erhitzt, abgekühlt und auf 2N HCl gegossen. Die wäßrige Phase wurde erschöpfend mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen dreimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und mehrmals mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄/Aktivkohle getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der braune Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 4.25 g (55 % d. Th.) **2d**, gelbe Kristalle, Schmp. 94–96 °C (EtOH).

– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.27 (s, 1H, Th-H), 4.50 (q, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2), 1.42 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 170.50 (s, C-3), 158.36 (s, C=O), 148.51 (s, C-6a), 126.29 (s, C-3a), 118.38 (s, C-5), 112.75 (d, C-6), 62.53 (t, CH_2), 13.87 (q, CH_3). – $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrNO}_3\text{S}$ (276.1) Ber. C 34.8 H 2.19 N 5.1 Gef. C 34.6 H 2.20 N 4.9.

5-Chlor-3-thienol[3,2-d]isoxazolcarbonsäureethylester (3a)

Ein Gemisch aus 15.0 g (55.9 mmol) **7a** und 9.27 g (67.2 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat in 100 ml absol. DMF wurde 1 h bei 80 °C gerührt und wie **2d** aufgearbeitet. Umkristallisieren aus Ethanol lieferte 7.58 g (58 % d. Th.) **3a**, gelbe Kristalle. – Schmp. 57–59 °C (EtOH). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.15 (s, 1H, Th-H), 4.53 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 1.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 168.46 (s, C-6a), 158.59 (s, C=O), 148.68 (s, C-3), 130.42 (s, C-5), 122.57 (s, C-3a), 114.39 (d, C-4), 62.37 (t, CH_2), 13.88 (q, CH_3). – $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClNO}_3\text{S}$ (231.7) Ber. C 41.5 H 2.61 N 6.0 Gef. C 41.4 H 2.65 N 5.9.

(3,5-Dibrom-2-thienyl)phenylmethanon (4c)

Zu 10.0 g (41.3 mmol) 2,4-Dibromthiophen und 6.4 g (45.5 mmol) Benzoylchlorid in 100 ml absol. 1,2-Dichlorethan wurden unter Rühren 8.3 g (63 mmol) AlCl_3 so zugegeben, daß die Temp. 25 °C nicht überstieg. Nach beendeter Zugabe wurde 1 h bei Raumtemp. gerührt, auf 2N HCl gegossen und die wäßrige Phase mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit 2N NaOH und mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 /Aktivkohle getrocknet und i. Vak. eingedampft: 12.01 g (84 % d. Th.) eines gelben Öls, welches ohne weitere Reinigung in die nächste Synthesestufe eingesetzt wurde. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.80–7.30 (m, 5H, Ph-H), 7.13 (s, 1H, Th-H).

1-(3,5-Dibrom-2-thienyl)ethanonoxim (5b)

Ein Gemisch aus 15.5 g (54.6 mmol) **4b**³⁾ und 11.3 g (164 mmol) Hydroxylamin-HCl in 120 ml Ethanol wurde 2 h zum Rückfluß erhitzt. Der nach Eindampfen i. Vak. verbliebene Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und die wäßrige Phase erschöpfend mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 /Aktivkohle getrocknet, i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 13.1 g (80 % d. Th.) **5b**, farblose Kristalle, Schmp. 167–169 °C (MeOH). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.80 (s, breit, mit D_2O austauschbar, 1H, NOH), 7.00 (s, 1H, Th-H), 2.40 (s, 3H, CH_3).

(3,5-Dibrom-2-thienyl)phenylmethanonoxim (5c)

Aus 12.5 g (36.1 mmol) **4c** und 7.4 g (108 mmol) Hydroxylamin-HCl in 80 ml Ethanol durch 20 h Rückflußerhitzen. Nach Aufarbeitung wie bei **5b** erhielt man 12.1 g (93 % d. Th.) **5c** (E/Z-Diastereomergemisch) als gelbes Öl, welches ohne weitere Reinigung in die nächste Synthesestufe eingesetzt wurde. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.70–7.25 (m, 6H, 1H mit D_2O austauschbar, Ph-H und NOH), 7.10 (s, 0.75 H, Th-H), 7.00 (s, 0.25H, Th-H).

3,5-Dibrom- α -hydroximino-2-thiophenessigsäureethylester (5d)

Aus 15.4 g (45 mmol) **4d**³⁾ und 5.28 g (77 mmol) Hydroxylamin-HCl in 200 ml Ethanol durch 2 h Rückflußerhitzen. Nach Aufarbeitung wie bei **5b** erhielt man 14.2 g (88 % d. Th.) **5d** (E/Z-Diastereomergemisch) als gelbes Öl, welches ohne weitere Reinigung in die nächste Synthesestufe eingesetzt wurde. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.08 (s, 0.8H, Th-H), 7.01 (s, 0.2H, Th-H), 4.41 (q, 1.6H, CH_2), 4.36 (q, 0.4H, CH_2), 1.34 (t, 2.4H, CH_3), 1.32 (t, 0.6H, CH_3).

2,5-Dichlor- α -hydroximino-3-thiophenessigsäureethylester (7a)

Aus 70 g (276 mmol) **6a**¹⁰⁾ und 28.6 g (415 mmol) Hydroxylamin-HCl in 400 ml Ethanol durch 2 h Rühren bei 70 °C. Nach Aufarbeitung wie bei **5b** erhielt man 72.5 g (98 % d. Th.) **7a** (E/Z-Diastereomergemisch, laut $^1\text{H-NMR}$ im Verhältnis 4:1) als gelbes Öl, das zum Teil auskristallisierte. $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{S}$ (268.1) Ber. C 35.8 H 2.63 N 5.2 Gef. C 35.8 H 2.67 N 5.3.

Zur spektroskopischen Charakterisierung wurde ein Teil des Gemisches durch Mitteldruck-SC (Kieselgel; Benzol) getrennt, die beiden E/Z-Diastereomeren wurden rein erhalten. Diastereomer 1: gelbes Öl. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 9.80 (s, breit, mit D_2O austauschbar, 1H, NOH), 7.01 (s, 1H, Th-H), 4.40 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 1.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 162.43 (s, C=O), 145.25 (s, C=N), 128.14, 127.49, 126.73 (s, Th-C-2,3,5), 125.32 (d, Th-C-4), 62.58 (t, CH_2), 11.49 (q, CH_3). – Diastereomer 2: beige Kristalle, Schmp. 94–98 °C (EtOH). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 9.80 (s, breit, mit D_2O austauschbar, 1H, NOH), 6.90 (s, 1H, Th-H), 4.35 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 1.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 162.05 (s, C=O), 143.14 (s, C=N), 128.00, 126.74, 126.54 (s, Th-C-2,3,5), 126.67 (d, Th-C-4), 62.63 (t, CH_2), 13.92 (q, CH_3).

2-Chlor-1-(2,5-dichlor-3-thienyl)ethanonoxim (7c)

Aus 5.0 g (21.8 mmol) **6c**¹¹⁾ und 3.76 g (54.5 mmol) Hydroxylamin-HCl in 50 ml Ethanol durch 3 h Rückflußerhitzen. Nach Aufarbeitung wie bei **5b** erhielt man 4.77 g (90 % d. Th.) **7c** (E/Z-Diastereomergemisch, laut $^1\text{H-NMR}$ im Verhältnis 2:3), farbloses, z. T. auskristallisierendes Öl. Durch Digerieren mit eisgekühltem Ethanol und anschließendes Absaugen verblieb das Z-Isomere in reiner Form als Rückstand, Schmp. 67–69 °C (EtOH). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.90–7.30 (s, breit, mit D_2O austauschbar, 1H, NOH), 7.00 (s, 1H, Th-H), 4.58 (s, 2H, CH_2). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 149.89 (s, C=N), 138.71 (s, C-3), 127.40 (s, C-2), 126.08 (s, d, C-5,4), 33.72 (t, CH_2). – $\text{C}_8\text{H}_4\text{Cl}_3\text{NOS}$ (244.5) Ber. C 29.5 H 1.65 N 5.7 Gef. C 29.7 H 1.65 N 5.7.

Folgende Signale im $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) wurden der E-Form zugeordnet: δ (ppm) = 7.90–7.30 (s, breit, mit D_2O austauschbar, 1H, NOH), 6.90 (s, 1H, Th-H), 4.43 (s, 2H, CH_2).

5-Brom-3-hydroxythiophen-2-carbonitril (8)

Zu 0.5 g (1.81 mmol) **2d** in 10 ml absol. DMF wurden 0.2 g (3.6 mmol) NaOCH_3 zugegeben, dann wurde 10 min bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde auf 2N HCl gegossen, die wäßrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mehrmals mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 /Aktivkohle getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 0.32 g (87 % d. Th.) **8**, farblose Kristalle, Schmp. 122–125 °C (EtOH). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.00 (s, breit, mit D_2O austauschbar, 1H, OH), 6.87 (s, 1H, Th-H). – $\text{C}_5\text{H}_3\text{BrNOS}$ (204.0) Ber. C 29.4 H 0.99 N 6.9 Gef. C 29.6 H 1.11 N 6.7.

3-Thienol[2,3-d]isoxazolmethanol (9a)

Einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 1.0 g (3.62 mmol) **2d** in 20 ml absol. Diethylether wurden 0.15 g (3.96 mmol) LiAlH_4 zugegeben, dann wurde 5 min bei 0 °C gerührt, das Kühlbad entfernt und noch 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf eisgekühlte 2N HCl gegossen, die Phasen wurden getrennt, die wäßrige Phase wurde noch dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Ausb. 0.5 g (89 % d. Th.) **9a**, zersetzliches, gelbes Öl, das ohne weitere Reinigung in die nächste Synthesestufe eingesetzt wurde. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.71 und 7.62 (A-Teil eines AB-Systems, $J = 5.4$ Hz, 1H, H-5), 7.09 und 7.00 (B-Teil eines AB-Systems, $J = 5.4$ Hz, 1H, H-6), 4.92 (s, 2H, CH_2), 3.70 (s, breit, mit D_2O austauschbar, 1H, OH).

5-Brom-3-thienol[2,3-d]isoxazolmethanol (9b)

Einer eisgekühlten Lösung von 4.5 g (16.3 mmol) **2d** in 70 ml absol. Diethylether wurden 40.8 ml (40.8 mmol) einer 1N Lösung von DIBALH in n-Hexan so zugetropft, daß die Temp. des Gemisches nicht über 10 °C stieg. Nach beendeter Zugabe wurde 1.5 h bei 10 °C gerührt, auf eisgekühlte 2N HCl gegossen, 20 min gerührt, die Phasen wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde noch dreimal ausgeethert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft (Badtemp. < 50 °C). Ausb. 3.5 g (91 % d. Th.) **9b**, zersetzliches, oranges Öl, welches ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wurde. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.18 (s, 1H, Th-H), 4.88 (s, 2H, CH₂), 3.50 (s, breit, mit D₂O austauschbar, 1H, OH).

3-Bromomethylthienol[2,3-d]isoxazol (10a)

Einem Gemisch aus 1.84 g (6.4 mmol) POBr₃ und 0.8 g (10.2 mmol) absol. Pyridin in 15 ml absol. Dichlormethan wurde eine Lösung von 0.5 g (3.22 mmol) **9a** in 10 ml absol. Dichlormethan so zugetropft, daß die Temp. des Gemisches nicht über 15 °C stieg. Nach beendeter Zugabe wurde 30 min bei Raumtemp. gerührt, auf 2N HCl gegossen und die wäßrige Phase mehrmals mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2N HCl und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde aus Petrolether umkristallisiert. Ausb. 0.57 g (81 % d. Th.) **10a**, farblose Kristalle, Schmp. 67–68 °C (Petrolether) (Lit.¹⁾: 68 °C).

5-Brom-3-bromomethyl-thienol[2,3-d]isoxazol (10b)

Aus 4.9 g (17.1 mmol) POBr₃ und 2.0 g (25.6 mmol) absol. Pyridin in 30 ml absol. CH₂Cl₂ mit 2.0 g (8.51 mmol) **9b** in 20 ml absol. CH₂Cl₂ analog zur Herstellung von **10a**. Ausb. 1.8 g (71 % d. Th.) **10b**, farblose Kristalle, Schmp. 104–106 °C (MeOH) (Lit.¹⁾: 104–107 °C).

5-Chlor-3-thienol[3,2-d]isoxazolmethanol (11)

Aus 5.0 g (21.58 mmol) **3a** in 120 ml absol. Diethylether mit 60 ml 1N DIBALH-Lösung in n-Hexan wie bei **9a** beschrieben. Ausb. 3.8 g (92 % d. Th.) **11**, zersetzliches, oranges Öl, welches ohne weitere Reinigung in die nächste Synthesestufe eingesetzt wurde. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6.96 (s, 1H, Th-H), 4.92 (s, 2H, CH₂), 2.25 (s, breit, mit D₂O austauschbar, 1H, OH).

5-Chlor-3-chloromethyl-thienol[3,2-d]isoxazol (12a)

Aus 3.06 g (20 mmol) POCl₃ und 1.96 g (24.8 mmol) absol. Pyridin in 15 ml absol. Benzol mit 1.0 g (5.27 mmol) **11** in 15 ml absol. Benzol wie bei **10a** beschrieben. Ausb. 0.67 g (69 % d. Th.) **12a**, beige Kristalle, Schmp. 67–69 °C (MeOH), – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6.97 (s, 1H, Th-H), 4.74 (s, 2H, CH₂).

3-Bromomethyl-5-chlor-thienol[3,2-d]isoxazol (12b)

Aus 12.95 g (45 mmol) POBr₃ und 5.59 g (70.6 mmol) absol. Pyridin in 70 ml absol. Dichlormethan mit 4.28 g (22.6 mmol) **11** in 30 ml absol. Di-

chlormethan wie bei **10a** beschrieben. Ausb. 4.65 g (82 % d. Th.) **12b**, hellgelbe Kristalle, Schmp. 78–80 °C (MeOH). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.26 (s, 1H, Th-H), 4.81 (s, 2H, CH₂). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 168.07 (s, C-6a), 153.93 (s, C-3), 129.06 (s, C-5), 122.18 (s, C-3a), 113.94 (d, C-4), 19.56 (t, CH₂). – C₆H₃BrClNOS (252.5) Ber. C 28.5 H 1.20 N 5.6 Gef. C 28.6 H 1.21 N 5.5.

Bis[5-chlor-3-thienol[3,2-d]isoxazolmethanol]sulfid (13)

Eine Lösung von 0.5 g (2.64 mmol) **11** in 10 ml Thionylchlorid wurde 4 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend das überschüssige Reagens i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, die erhaltene Lösung zweimal mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Umkristallisieren aus Diethylether lieferte 0.47 g (84 % d. Th.) **13**, farblose Kristalle, Schmp. 92 °C (Zers.) (Diethylether). – ¹H-NMR (d₆-Aceton): δ (ppm) = 7.15 (s, 2H, Th-H), 5.42 (s, 4H, CH₂). – C₁₂H₆Cl₂N₂O₂S₃ (425.3) Ber. C 33.9 H 1.42 N 6.6 Gef. C 33.9 H 1.52 N 6.4.

Literatur

16. Mitt.: D. Binder, C. R. Noe, W. Holzer und K. Baumann, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 837 (1987).
- W. Steinkopf, H. Jacob und H. Penz, Liebigs Ann. Chem. 512, 136 (1934).
- I. I. Lapkin, Y. P. Dormidontov und T. A. Bidman, Uch. Zap., Perm. Gos. Univ. 178, 253 (1968), Ref. Zh. Khim. 1969, 16Zh231; C. A. 74, 53368k (1971); R. G. Micetich und R. Raap, Org. Prep. Proc. 3, 167 (1971).
- S. Conde, C. Corral, R. Madronero und A. Sanchez Alvarez-Insua, J. Med. Chem. 20, 970 (1977).
- S. Conde, C. Corral und J. Lissavetzky, J. Heterocycl. Chem. 22, 301 (1985).
- A. Russanow, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 25, 3297 (1892); O. List, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 26, 2451 (1893); K. H. Wünsch und A. J. Boulton, Adv. Heterocycl. Chem. 8, 277 (1967) und dort zitierte Literatur.
- P. Caramella, T. Bandiera, P. Grunanger und F. Marinone Albini, Tetrahedron 40, 441 (1984); L. Fisera, J. Kovac, J. Patus und P. Mesko, Chem. Zvesti 37, 819 (1983); C. A. 100, 156526v (1984).
- Deutsche Gold- und Silber-Scheideanstalt (Erf. J. Engel, A. Kleemann, F. Stroman und K. Thiemer) Ger. 2,851,387 (7. Jun. 1979); C. A. 91, 74460a, (1979).
- H. Uno, M. Kurokawa, Y. Masuda und H. Nishimura, J. Med. Chem. 22, 180 (1979).
- R. G. Micetich, Org. Prep. Proc. 2, 249 (1970).
- H. J. Kooreman und J. Wynberg, Rec. Trav. Chim. Pays Bas 86, 37 (1967).

[Ph 416]