

References

- 1 G. B. Elion, P. A. Furman, J. A. Fyfe, P. DeMiranda, L. Beuchamp and H. J. Schaeffer, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 74, 5716 (1977).
- 2 E. De Clercq, Arch. Int. Physiol. Biochim. 87, 353 (1979).
- 3 A. S. Jones, G. Verhelst and R. T. Walker, Tetrahedron Lett. 45, 4415 (1979).
- 4 E. De Clercq, J. Descamps, P. DeSommer, P. J. Barr, A. S. Jones and R. T. Walker, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 76, 2947 (1979).
- 5 D. H. Jones, R. Slack, S. Squires and K. R. H. Wooldridge, J. Med. Chem. 8, 676 (1965).
- 6 S. Bahadur, S. P. Sing and M. K. Shukla, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 312 (1982).
- 7 E. Katz and E. Margalith, Antimicrob. Agents Chemother. 25, 195 (1984).
- 8 R. W. Sidwell, J. H. Huffman, G. P. Khare, L. B. Allen, J. T. Witkowski and R. K. Robins, Science N. Y. 177, 705 (1972).
- 9 J. H. Huffman, R. W. Sidwell, G. P. Khare, J. T. Witkowski, L. B. Allen and R. K. Robins, Antimicrob. Agents Chemother. 3, 325 (1973).
- 10 S. Horváth, T. Láng, L. Pongó, J. Reiter, T. Somorai, G. Szilágyi and L. Toldy, DE 3.331.591 Patent Appl. (1984).
- 11 F. Arndt and E. Milde, Chem. Ber. 54, 2089 (1921).
- 12 R. Neidlein and H. G. Reuter, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 189 (1975).
- 13 L. E. A. Godfrey and F. Kurzer, J. Chem. Soc. 1961, 5137.
- 14 J. Reiter, T. Somorai, Gy. Jerkovich and P. Dvortsák, J. Heterocycl. Chem. 19, 1157 (1982).
- 15 H. A. Staab and G. Seel, Chem. Ber. 92, 1302 (1959).
- 16 T. Hirata, L. M. Twanmoh, H. B. Wood, A. Goldin and J. S. Driscoll, J. Heterocycl. Chem. 9, 99 (1972).
- 17 T. Hirata, H. B. Wood and J. S. Driscoll, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1. 1973, 1209.
- 18 L. Pongó, J. Reiter and P. Dvortsák, J. Heterocycl. Chem., in press.
- 19 S. Horváth, Acad. Sci. Hung. 1, 481 (1954).
- 20 S. Horváth, Toxicology 16, 59 (1980).
- 21 S. Horváth, J. Virol. Meth. 8, 47 (1984).
- 22 S. Horváth, T. Somorai and G. Szilágyi, in preparation
- 23 A. Sitte, R. Wessel and H. Paul, Monatsh. Chem. 106, 1291 (1975).

[Ph 43]

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 242-251 (1986)

Polycarbonylmethyl-Derivate: Reaktionen von 2-(3-Methyl-5-isoxazolyl)-1-phenylethanon

Fritz Eiden* und Gertrud Patzelt

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstraße 10,
8000 München 2

Eingegangen am 7. Februar 1985

0365-6233/86/0303-0242 \$ 02.50/0

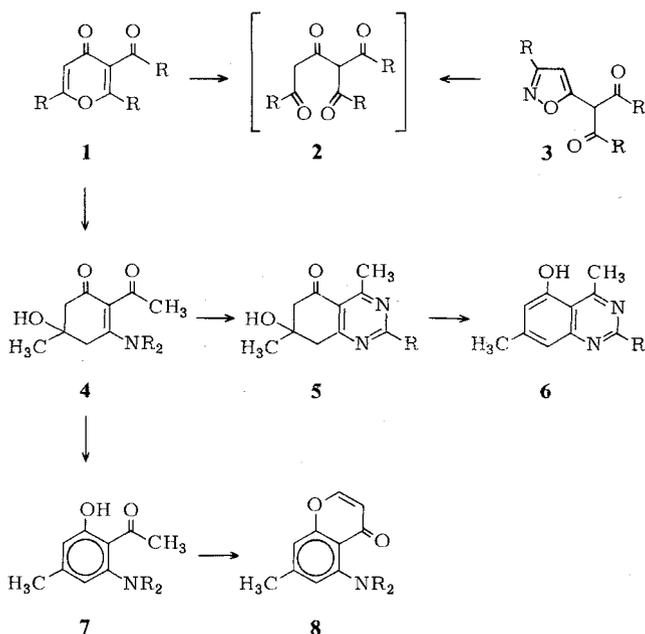
© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1986

Die aus der Titelverbindung **11** darstellbaren α -Acyl- bzw. α -Aminomethylen-isoxazol-Derivate **22a** bzw. **27a** lassen sich zu den heterocyclisch substituierten Isoxazolen **23**, **25** und **28** umsetzen. Hydrogenolyse der Isoxazol-Derivate **11**, **15** und **23** führt zu den 1,3,5-Tricarbonyl-Derivaten **12**, **17** bzw. **18** sowie **24**.

Polycarbonylmethyl Derivatives: Reactions of 2-(3-Methyl-5-isoxazolyl)-1-phenylethanone

Starting with the compound **11**, the isoxazole derivatives **22a** and **27a** are synthesized. These compounds are transformed to the substituted isoxazoles **23**, **25** and **28**. Catalytic hydrogenation of the isoxazol derivatives **11**, **15** and **23** gives the 1,3,5-tricarbonyl derivatives **12**, **17**, **18** and **24**.

3-Acyl-4-pyrone (**1**, R = Alkyl, Aryl) eignen sich als stabilisierte 2-Acylpentan-1,3,5-trione **2** zur Synthese benzoanellierter Heterocyclen. Zum Beispiel haben wir aus 3-Acetyl-2,6-dimethyl-4-pyron (**1**, R = CH₃) mit sek. Aminen die Acetyl-amino-hydroxy-cyclohexenone **4** (R = Alkyl) gewonnen und daraus – über die isolierbaren Pyrimidin-Derivate **5** (R = Alkyl oder Aryl) – die Chinazolin-Derivate **6**. Wasserabspaltung führt von **4** zu den Amino-hydroxyacetophenonen **7**, die sich zu 5-Aminochromonen **8** umsetzen lassen¹⁾.

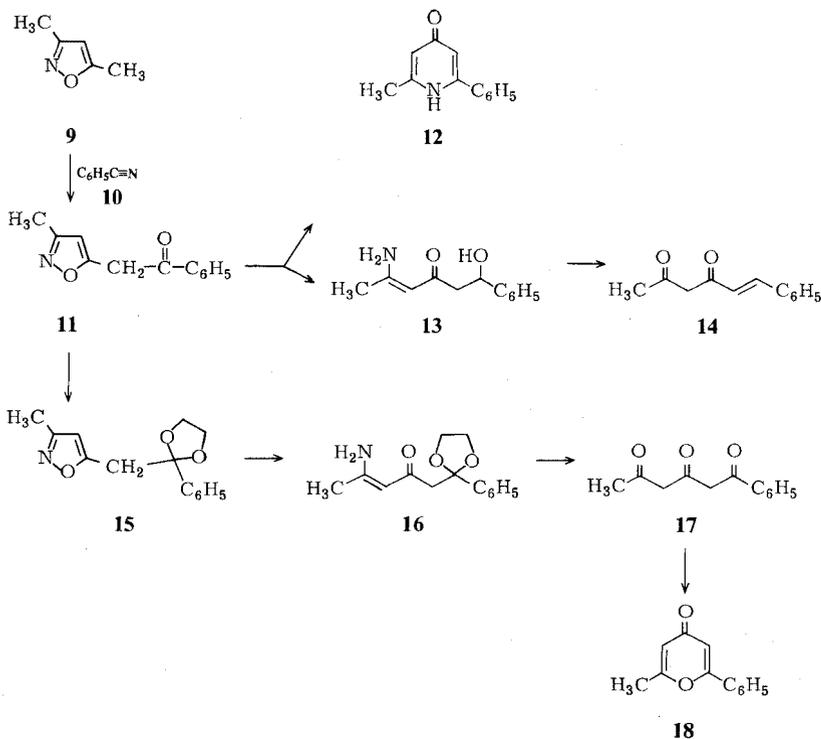


Im Rahmen dieser Untersuchungen haben wir auch den Einsatz von isoxazoly-substituierten 1,3-Dicarbonylverbindungen **3** geprüft, da sich Isoxazole unter milden Bedingungen – durch Hydrogenolyse – zu Enaminoketonen aufspalten lassen; diese können

durch Hydrolyse in die entsprechenden Carbonylderivate übergeführt werden²⁾. Wir sind bei vorläufigen Untersuchungen vom Isoxazolymethylphenylketon **11** ausgegangen, das sich aus 3,5-Dimethylisoxazol (**9**) mit Benzonitril (**10**)/Butyllithium gewinnen läßt³⁾. Die ausschließliche Acylierung der 5-CH₃-Gruppe ist im ¹H-NMR-Spektrum (3-CH₃-Signal bei $\delta = 2.28$ ppm) zu erkennen.

Hydrogenolyse von **11**

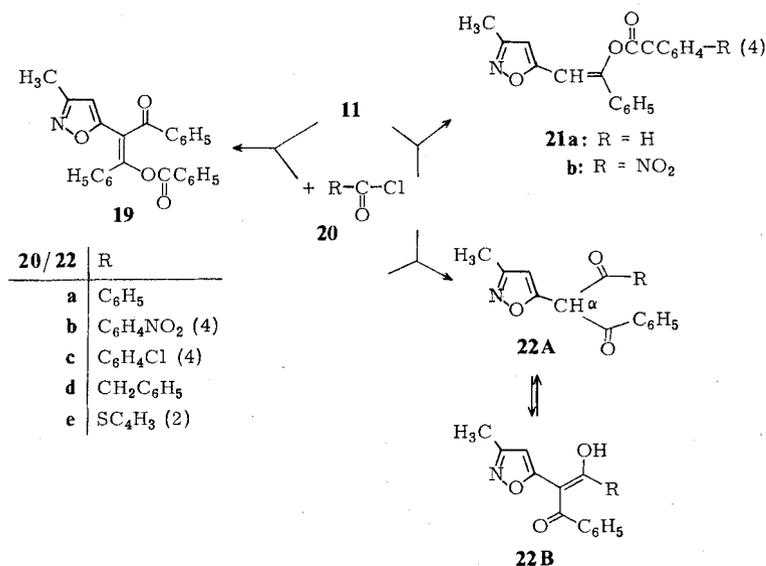
Nach der Einwirkung von Wasserstoff (Pd-C) auf **11** in absol. Ethanol ließ sich in guter Ausbeute das Dihydropyridinon **12** isolieren, das auch auf anderem Wege dargestellt werden kann⁴⁾. In einem Ethanol/Wasser-Gemisch oder in Ethylacetat/Triethylamin wurde **11** mit Wasserstoff (Pd-C) zum Enaminohydroxyketon **13** aufgespalten. Auch diese Substanz läßt sich nach einer anderen Methode gewinnen⁵⁾ **13** reagiert mit verdünnter Säure unter Enamin-Hydrolyse und Dehydratisierung zu **14**⁶⁾.



Um die Benzoylcarbonylgruppe zu schützen, haben wir aus **11** das Acetal **15** hergestellt, das bei der Hydrogenolyse (H₂/Pd-C, C₂H₅OH/H₂O) in guter Ausbeute das Enaminoketon **16** lieferte; durch Hydrolyse mit verdünnter Säure entstand daraus das Triketon **17**^{7,8)}. Die Cyclisierung von **17** zum Methyl-phenylpyron **18** wurde beschrieben⁸⁾ – sie gelingt in der angegebenen Weise.

Acylierung von 11

Nach der Reaktion von **11**/NaH mit Benzoylchlorid (**20a**) im Verhältnis 1 : 1 ließen sich drei Substanzen isolieren: **19**, **21a** und **22a**. **19** ist in Ether unlöslich, **22a** löst sich, im Gegensatz zu **21a**, in Natriumcarbonatlösung.



Beim Umsetzen von **11**/NaH mit der halben Benzoylchloridmenge erhielten wir dagegen ausschließlich das C-Acyl-Derivat **22a**, das dem ¹H-NMR-Spektrum zufolge in CDCl₃ zu mehr als 50 % als Enol **22aB** vorliegt (Tab. 1). Nach dem gleichen Verfahren gelang auch die Umsetzung von **11** mit **20b–20e**, wobei ausschließlich die Diacylmethyl-Derivate **22b–22e** isoliert wurden. Die DC-Kontrolle des zeitlichen Ablaufs der

Tab. 1: ¹H-NMR-Spektren (CDCl₃) von **22a–22e** und (z. Vergl.) **21b**

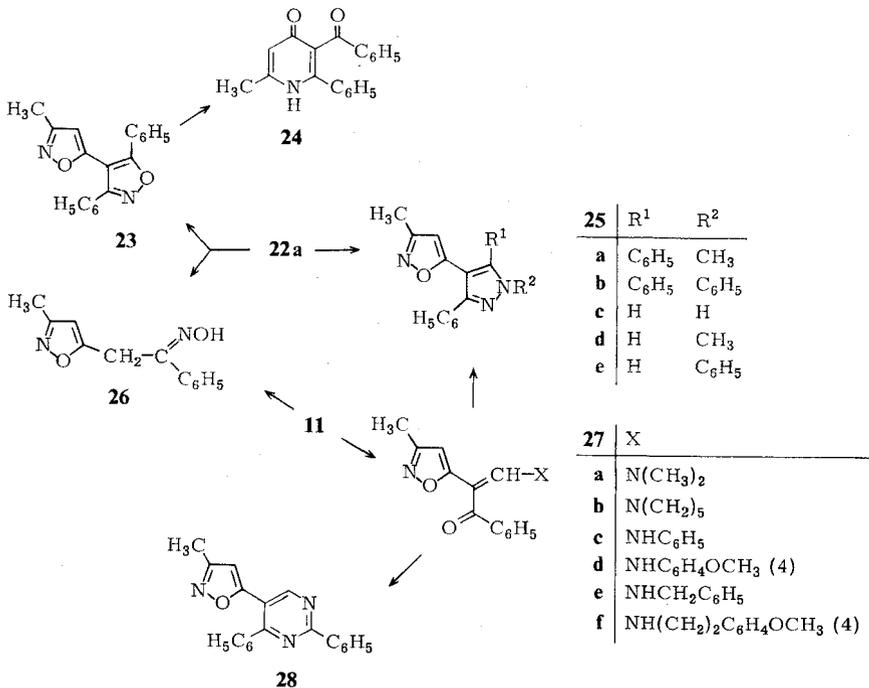
22	CH ₃ (A)	CH ₃ (B)	4-H (A)	4-H (B)	H _α (A)	A : B
a	2.35	2.15	6.35	5.73	6.85	45 : 55
b	2.30	2.16	6.36	5.78	6.87	15 : 85
c	2.28	2.15	6.27	5.68	6.67	45 : 55
d	–	2.23	–	5.68	–	0 : 100
e	2.27	2.25	6.33	5.87	6.67	40 : 60
21b	–	2.17	–	6.05	6.82	–

Umsetzung von **11** mit **20b** zeigte, daß zunächst der Enolester **21b** entsteht, der bei längerer Reaktionszeit unter Bildung des C-Acyl-Derivates **22b** wieder verschwindet. Nach der 1 : 1-Umsetzung von **11** und **20b** ließ sich nur der Enolester **21b** isolieren.

Reaktionen von **22a**

22a reagierte mit Hydroxylamin sowie Methyl- bzw. Phenylhydrazin zu den Isoxazolyl- bzw. Pyrazolyl-isoxazolen **23**, **25a** und **25b**. Bei der NH_2OH -Umsetzung war außerdem das Oxim **26** entstanden, das sich auch aus **11** darstellen ließ.

Versuche, **22a** analog zu **11** hydrogenolytisch in ein Acylpyron oder ein Acyldihydropyridin zu überführen, schlugen fehl. Es entstanden unter verschiedenen Bedingungen stets mehrere, nicht rein isolierbare Reaktionsprodukte. Hydrogenolyse von **23** jedoch führte in guter Ausbeute zum 3-Benzoyl-dihydropyridinon **24**.



Mit Dimethylformamid-dimethylacetal reagierte **11** zum Enaminoketon **27a**, das beim Erhitzen mit primären oder sekundären Aminen **27b–27f** bildete. Mit Hydrazin, Methyl- oder Phenylhydrazin entstanden die Pyrazolyl-isoxazole **25c–25e**. Mit Benzamidin reagierte **27a** zum Isoxazolyl-pyrimidin **28**.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

2-Methyl-6-phenyl-1,4-dihydropyridin-4-on (12)

0.5 g (2.5 mmol) **11**³⁾ wurden in 50 ml absol. EtOH mit 40 mg Pd/C (10 %) 12 h bei 50° hydriert. Nach dem Filtrieren wurde i. Vak. eingengt. Aus Aceton farblose Kristalle, Schmp. 175° (Lit.³⁾ 178°), Ausb. 0.4 g (86 %). C₁₂H₁₁NO (185.2) Ber. C 77.8 H 5.99 N 7.6; Gef. C 77.7 H 6.10 N 7.6 Mol.-Masse 185 (ms). – IR (KBr): 1620, 1580 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.37 (s, 3H), 6.02, 6.31 (je d, je 1H, J = 2Hz), 7.15–7.7 (m, 5H, arom., 1H,H/D-Tausch).

2-Amino-6-hydroxy-6-phenyl-2-hexen-4-on (13)

1.0 g (5 mmol) **11** wurden in 50 ml 90proz. EtOH mit 100 mg Pd/C (10 %) 12 h bei Raumtemp. hydriert. Nach dem Filtrieren wurde i. Vak. eingengt. Aus n-Hexan/Toluol farblose Kristalle, Schmp. 118° (Lit.⁵⁾ 116–119°), Ausb. 0.5 g (49 %). C₁₂H₁₅NO₂ (205.3) Gef.: Mol.-Masse 205 (ms). – IR (KBr): 3300, 3200, 1600 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.88 (s, 3H), 2.63 (d, 2H, J = 6Hz), 4.07 (verbr., 1H, H/D-Tausch), 4.97 (s, 1H), 5.07 (t, 1H, J = 6Hz), 7.27 (s, 5H, arom.), 9.73 (verbr.H/D-Tausch).

6-Phenyl-5-hexen-2,4-dion (14)

0.5 g (2.5 mmol) **13** wurden mit 2 ml kalter konz. H₂SO₄ 10 min gerührt. Anschließend wurde in 10 ml Eiswasser gegossen und der farblose Niederschlag aus Isopropanol umkristallisiert, Schmp. 84–86° (Lit.⁶⁾ 86°), Ausb. 0.4 g (85 %). C₁₂H₁₂O₂ (188.2). Gef.: Mol.-Masse 188 (ms). – IR (KBr): 1640, 1590 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.15 (s, 3H), 5.63 (s, 1H), 6.43 (d, 1H, J = 16Hz), 7.2–7.7 (m, 6H, arom.).

3-Methyl-5-(2-phenyl-1,3-dioxolan-2-yl)-methylisoxazol (15)

1.0 g (5 mmol) **11** wurden in 50 ml absol. Benzol mit 0.4 g (6 mmol) Ethylenglykol und einigen Kristallen p-Toluolsulfonsäure versetzt und am Wasserabscheider 24 h erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit H₂O ausgeschüttelt und die Benzolphase i. Vak. eingengt. Farblose Kristalle (Diisopropylether), Schmp. 72°, Ausb. 0.8 g (65 %). C₁₄H₁₅NO₃ (245.3) Ber. C 68.6 H 6.16 N 5.7; Gef. C 68.5 H 6.27 N 5.4 Mol.-Masse 245 (ms). – IR (KBr): 3100, 1600 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.27 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.63–4.13 (m, 4H), 5.9 (s, 1H), 7.27–7.58 (m, 5H, arom.).

1-(2-Phenyl-1,3-dioxolan-2-yl)-4-amino-3-penten-2-on (16)

1.0 g (4 mmol) **15** wurden in 50 ml 90proz. EtOH mit 50 mg Pd/C (10 %) bei Raumtemp. 12 h hydriert. Nach dem Filtrieren wurde eingengt. Aus Diisopropylether farblose Kristalle, Schmp. 97°, Ausb. 0.85 g (85 %). C₁₄H₁₇NO₃ (247.3) Ber. C 68.0 H 6.93 N 5.7; Gef. C 67.6 H 7.15 N 5.7 Mol.-Masse 247 (ms). – IR (KBr): 3100, 3280, 2800–2980, 1600–1645 cm⁻¹.

1-Phenyl-1,3,5-hexantrion (17)

0.5 g (2 mmol) **16** wurden in 10 ml 2N-HCl und 2 ml Aceton 30 min bei Raumtemp. gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde aus MeOH umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 105° (Lit.⁷⁾ 105–109°), Ausb. 0.16 g (40 %). C₁₂H₁₂O₃ (204.2) Ber. C 70.6 H 5.92; Gef. C 70.5 H 5.95 Mol.-Masse 204 (ms). – IR (KBr): 1600, 1570 cm⁻¹. – UV (Dioxan): λ_{max} = 350, 326 nm (log ε = 4.65, 4.06).

Benzoessäure-1-[2-benzoyl-2-(3-methyl-5-isoxazolyl)-1-phenyl-ethenyl]-ester (19)

Aus **11** und 5 mmol **20a** nach Vorschrift A. Die Substanz war in Ether unlöslich und konnte beim Extrahieren mit Ether abgesaugt werden. Farblose Kristalle (EtOH), Schmp. 166–168°, Ausb. 1.0 g

(49 %). $C_{26}H_{19}NO_4$ (409.4) Ber. C 76.3 H 4.68 N 3.4; Gef. C 76.2 H 4.82 N 3.5 Mol.-Masse 409 (ms). – IR (KBr): 1735, 1670, 1640 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3/d_6$ -DMSO): δ (ppm) = 2.2 (s, 3H), 5.9 (s, 1H), 7.3–8.2 (m, 15H, arom.).

A. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Diketone (22a–22e)

0.2 g (5 mmol) einer 50proz. Dispersion von NaH in Öl wurden in 25 ml absol. THF suspendiert. Nach 10 min ließ man bei -10° eine Lösung von 1.0 g (5 mmol) **11** in 20 ml absol. THF zutropfen. Nach weiteren 10 min bei dieser Temp. wurden 2.5 mmol des frisch dest. Säurechlorids zugegeben. Nach je 20 min bei -10° und -5° wurde mit 2N-HCl angesäuert und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wurde in Ether aufgenommen und mehrere Male mit 10proz. Na_2CO_3 -Lösung geschüttelt. Die wäßrige Phase wurde mit Eisessig angesäuert. Der Niederschlag wurde aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

1,3-Diphenyl-2-(3-methyl-5-isoxazolyl)-propan-1,3-dion (22a)

Aus **11** und **20a** nach Vorschrift A. Farblose Kristalle (n-Hexan oder 70 % EtOH), Schmp. 115° , Ausb. 0.5 g (33 %). $C_{19}H_{15}NO_3$ (304.3) Ber. C 74.7 H 4.95 N 4.6; Gef. C 74.4 H 5.04 N 4.6 Mol.-Masse 305 (ms). – IR (KBr): 3300, 1620, 1600 cm^{-1} .

2-(3-Methyl-5-isoxazolyl)-3-(4-nitrophenyl)-1-phenylpropan-1,3-dion (22b)

Aus **11** und **20b** nach Vorschrift A. Farblose Kristalle (70proz. EtOH), Schmp. 118 – 120° , Ausb. 0.6 g (34 %). $C_{19}H_{14}N_2O_5$ (350.3) Ber. C 65.1 H 4.03 N 8.0; Gef. C 64.9 H 4.07 N 8.0 Mol.-Masse 350 (ms). – IR (KBr): 1610, 1600 cm^{-1} .

3-(4-Chlorphenyl)-2-(3-methyl-5-isoxazolyl)-1-phenylpropan-1,3-dion (22c)

Aus **11** und **20c** nach Vorschrift A. Gelbe Kristalle (MeOH oder 70proz. EtOH), Schmp. 104 – 106° , Ausb. 0.6 g (45 %). $C_{19}H_{14}NO_3Cl$ Ber. C 67.2 H 4.15 N 4.1 Cl 10.4; Gef. C 67.2 H 4.06 N 4.1 Cl 11.7 Mol.-Masse 339 (ms). – IR (KBr): 3400, 1605, 1585 cm^{-1} . – UV (Dioxan): λ_{max} = 325, 256 nm (log ϵ = 4.09, 4.25).

1,4-Diphenyl-2-(3-methyl-5-isoxazolyl)-butan-1,3-dion (22d)

Aus **11** und **20d** nach Vorschrift A. Gelbe Kristalle (EtOH), Schmp. 98 – 100° , Ausb. 0.55 g (34 %). $C_{20}H_{17}NO_3$ (319.4) Ber. C 75.2 H 5.37 N 4.4; Gef. C 75.2 H 5.39 N 4.4 Mol.-Masse 319 (ms). – IR (KBr): 1600, 1570 cm^{-1} .

2-(3-Methyl-5-isoxazolyl)-3-phenyl-1-(2-thienyl)-propan-1,3-dion (22e)

Aus **11** und **20e** nach Vorschrift A. Gelbe Kristalle (MeOH), Schmp. 108 – 110° , Ausb. 0.7 g (45 %). $C_{17}H_{13}NO_3S$ (311.4) Ber. C 65.6 H 4.21 N 4.5 S 10.3; gef. C 65.4 H 4.26 N 4.6 S 9.2 Mol.-Masse 311 (ms). – IR (KBr): 3300, 1610 cm^{-1} . – UV (Dioxan) λ_{max} = 355, 254 nm (log ϵ = 4.22, 4.13).

4-Nitrobenzoesäure-1-[2-(3-methyl-5-isoxazolyl)-1-phenyl-ethenyl]-ester (21)

Aus **11** und 5 mmol **20b** nach Vorschrift A. Beim Ausschütteln mit Ether fiel die in Ether unlösliche Substanz aus der organischen Phase aus. Farblose Kristalle (Diisopropylether), Schmp. 195° , Ausb. 0.5 g (29 %). $C_{19}H_{14}N_2O_5$ (350.3) Ber. N 8.0; Gef. N 7.9 Mol.-Masse 350 (ms). – IR (KBr): 1735, 1650, 1590 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.17 (s, 3H), 6.05, 6.82 (je s, je 1H), 7.2–7.7 (m, 9H, arom.), 8.37 (s, 4H, arom.).

3,5-Diphenyl-4-(3-methyl-5-isoxazolyl)-isoxazol (23)

Zu einer Lösung von 0.6 g (2 mmol) **22a** in 20 ml EtOH wurde eine Lösung von 0.2 g (3 mmol) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ in 5 ml H_2O gegeben. Nach 7 h bei 60° wurde eisgekühlt. Farblose Kristalle aus MeOH, Schmp. 135–138°, Ausb. 0.2 g (34 %). $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (302.3) Ber. C 75.5 H 4.67 N 9.3; Gef. C 75.1 H 4.79 N 9.1 Mol.-Masse 302 (ms). – IR (KBr): 1650 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.3 (s, 3H), 5.98 (s, 1H), 7.33–7.8 (m, 10H, arom.).

 α -(3-Methyl-5-isoxazolyl)-1-phenyl-acetophenonoxim (26)

0.2 g (3 mmol) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ und 0.15 g (4 mmol) NaOH wurden in 10 ml absol. MeOH gegeben, der Niederschlag abfiltriert und 0.6 g (2 mmol) **20a** zugegeben. Nach 45 min rückfließendem Erhitzen wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit 20 ml H_2O versetzt. Farblose Kristalle aus H_2O , Schmp., 134°, Ausb. 0.4 g (92 %). Die Substanz entstand auch durch Umsetzen von **11** mit $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ und NaOH in 90proz. Ausbeute. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (216.2) Ber. C 66.6 H 5.59 N 12.9; Gef. C 66.5 H 5.53 N 12.7 Mol.-Masse 216 (ms). – IR (KBr): 3200, 1600 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.23 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 5.9 (s, 1H), 7.6–7.77 (m, 5H), 8.76 (verbr.: 1H, H/D-Tausch).

3,5-Diphenyl-1-methyl-4-(3-methyl-5-isoxazolyl)-1H-pyrazol (25a)

Zu einer Lösung von 0.6 g (2 mmol) **22a** in 30 ml Eisessig wurden 0.2 g (4 mmol) Methylhydrazin gegeben und 8 h bei 80° gerührt. Es wurde auf 10 ml eingengt, mit H_2O versetzt und gekühlt. Gelbliche Kristalle, Schmp. 124°, Ausb. 0.3 g (48 %). $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ (315.4) Ber. C 76.2 H 5.43 N 13.3; Gef. C 76.0 H 5.40 N 13.0 Mol.-Masse 315 (ms). – IR (KBr): 1630, 1620, 1610 cm^{-1} .

4-(3-Methyl-5-isoxazolyl)-1,3,5-triphenyl-1H-pyrazol (25b)

Zu einer Lösung von 0.6 g (2 mmol) **22a** in 20 ml Eisessig wurde 0.22 g (2 mmol) Phenylhydrazin gegeben und 1 h rückfließend erhitzt. Die Lösung wurde auf 10 ml eingengt und mit H_2O versetzt. Unter Kühlung schieden sich farblose Kristalle ab, Schmp. 176–178° (n-Butanol), Ausb. 0.4 g (53 %). $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ (377.4) Ber. C 79.5 H 5.07 N 11.1; Gef. C 79.1 H 5.14 N 11.0 Mol.-Masse 377 (ms). – IR (KBr): 1630, 1600 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.2 (s, 3H), 5.72 (s, 1H), 7.17–7.63 (m, 15H, arom.).

3-Benzoyl-6-methyl-2-phenyl-1,4-dihydropyridin-4-on (24)

0.5 g (1.6 mmol) **23** wurden in 20 ml 90proz. EtOH heiß gelöst, mit 50 g Pd/C (10 %) versetzt. Dann wurde bei Raumtemp. 15h hydriert. Nach dem Filtrieren wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit Aceton erwärmt. Farblose Kristalle aus (Aceton), Schmp. 240–242°, Ausb. 0.3 g (65 %). $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (289.3) Gef.: Mol.-Masse 289 (ms). – IR (KBr): 2600–2750, 1660, 1630, 1600 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): 2.32 (s, 3H), 6.23 (s, 1H), 7.23–7.85 (m, 10H, arom.), 11.43–11.8 (verbr., 1H, H/D-Tausch).

3-Dimethylamino-1-phenyl-2-(3-methyl-5-isoxazolyl)-2-propenon (27a)

Zu einer Lösung von 1.0 g (4 mmol) **11** in 5 ml absol. Xylol wurde 1.0 g (8 mmol) Dimethylformamid-dimethylacetal gegeben und 3 h auf 120° erhitzt. Dann wurde i. Vak. abdestilliert, der rote Rückstand mit Ether angerieben und gewaschen. Gelbe Kristalle (EtOH), Schmp. 104–105°, Ausb. 113 g (88 %). $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (256.3) Ber. C 70.3 H 6.29 N 10.9; Gef. C 70.5 H 6.25 N 11.3 Mol.-Masse 256 (ms). – IR (KBr): 1630, 1605, 1580 cm^{-1} . – UV (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} = 317$, 233 nm (log $\epsilon = 4.41$, 4.35).

B. Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Enaminoketone 27b–27f

0.5 g (2 mmol) **27a** wurden mit 3 mmol des Amins in 10 ml EtOH 1 h rückfließend erhitzt. Dann wurde i. Vak. auf 5 ml eingengt, mit H₂O versetzt und der Niederschlag aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

2-(3-Methyl-5-isoxazolyl)-1-phenyl-3-piperidino-2-propenon (27b)

Aus **27a** und Piperidin nach Vorschrift B. Hellgelbe Kristalle (EtOH), Schmp. 108–110°, Ausb. 0.5 g (60 %). C₁₈H₂₀N₂O₂ (296.4) Ber. C 72.9 H 6.80 N 9.4; Gef. C 72.5 H 6.74 N 9.7 Mol.-Masse 296 (ms). – IR (KBr): 1640, 1600 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.43–1.75 (m, 6H), 3.02–3.3 (m, 4H), 7.17–7.4 (m, 5H, arom.). – UV (Dioxan): λ_{max} = 322, 235 nm (log ε = 4.39, 4.31).

3-Anilino-2-(3-methyl-5-isoxazolyl)-1-phenyl-2-propenon (27c)

Aus **27a** und Anilin nach Vorschrift B. Farblose Kristalle (EtOH), Schmp. 116–188°, Ausb. 0.45 (54 %). C₁₉H₁₆N₂O₂ (304.3) Ber. c 75.0 H 5.30 N 9.2; Gef. C 74.8 H 5.32 N 9.2 Mol.-Masse 304 (ms). – IR (KBr): 3390, 1650, 1630, 1605 cm⁻¹. – UV (Dioxan): λ_{max} = 349, 293, 242 nm (log ε = 4.52, 4.15, 4.26).

3-(4-Methoxyanilino)-2-(3-methyl-5-isoxazolyl)-1-phenyl-2-propenon (27d)

Aus **27a** und p-Anisidin nach Vorschrift B. Grünlich-gelbe Kristalle (70proz. EtOH), Schmp. 132°, Ausb. 0.6 g (62 %). C₂₀H₁₈N₂O₃ (334.4) Ber. C 71.8 H 5.43 N 8.4; Gef. C 71.8 H 5.47 N 8.8 Mol.-Masse 334 (ms). – IR (KBr): 3390, 1640, 1610, 1600 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.78 (s, 3H), 6.88 (s, 4H, arom.), 7.42–7.7 (m, 5H, arom.), 8.88–9.26 (verbr., 1H, H/D-Tausch). – UV (Dioxan): λ_{max} = 362, 295, 241 nm (log ε = 4.43, 4.24, 4.28).

3-Benzylamino-2-(3-methyl-5-isoxazolyl)-1-phenyl-2-propenon (27e)

Aus **27a** und Benzylamin nach Vorschrift B. Farblose Kristalle (70proz. EtOH), Schmp. 133–135°, Ausb. 0.5 g (55 %). C₂₀H₁₈N₂O₂ (318.4) Ber. C 75.5 H 5.70 N 8.8; Gef. C 75.4 H 5.72 N 9.0 Mol.-Masse 318 (ms). – IR (KBr): 3200, 1640, 1600 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 4.57 (d, 2H, J = 6Hz, nach H/D-Tausch s), 7.25–7.48 (m, 10H, arom.), 10.82–11.15 (verbr. 1H, H/D-Tausch).

2-(3-Methyl-5-isoxazolyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)-ethylamino]-1-phenyl-2-propenon (27f)

Aus **27a** und 2-(4-Methoxyphenyl)-ethylamin nach Vorschrift B. Farblose Kristalle (70proz. EtOH), Schmp. 105°, Ausb. 0.76 g (73 %). C₂₂H₂₂N₂O₃ (362.4) Ber. C 72.9 H 6.12 N 7.7; Gef. C 72.8 H 6.09 N 7.5 Mol.-Masse 362 (ms). – IR (KBr): 3300, 1630, 1600 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.82, 3.38 (je d, je 2H, J = 6Hz), 3.8 (s, 3H), 6.9–7.38 (m, 9H, arom., +1H).

4-(3-Methyl-5-isoxazolyl)-3-phenyl-1H-pyrazol (25c)

Zu einer Lösung von 0.5 g (2 mmol) **27a** in 10 ml EtOH wurden 0.2 g (4 mmol) Hydrazinhydrat gegeben und 15 min rückfließend erhitzt. Es wurde i. Vak. eingengt und der ölige Rückstand mit Essigester zur Kristallisation gebracht. Farblose Kristalle (70proz. EtOH), Schmp. 120°, Ausb. 0.38 g (83 %). C₁₃H₁₁N₃O (225.2) Ber. C 69.3 H 4.92 N 18.6; Gef. C 69.3 H 4.92 N 18.5 Mol.-Masse 225 (ms). – IR (KBr): 3150, 2960, 1630 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.2–7.63 (m, 5H, arom.), 8.40–8.75 (verbr. 1H, H/D-Tausch).

1-Methyl-4-(3-methyl-5-isoxazolyl)-5-phenyl-1H-pyrazol (25d)

Zu einer Lösung von 0.5 g (2 mmol) **27a** in 10 ml EtOH wurden 0.15 g (3 mmol) Methylhydrazin gegeben und 2 h rückfließend erhitzt, i. Vak. eingedampft und aus 70proz. EtOH umkristallisiert. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 70°, Ausb. 0.26 g (52 %). $C_{14}H_{13}N_3O$ (239.3) Ber. C 70.3 H 5.48 N 17.6; Gef. 70.3 H 5.45 N 17.3 Mol.-Masse 239 (ms). – IR (KBr): 1630, 1600 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4.03 (s, 3H), 7.22–7.63 (m, 5H, arom.). – UV (Dioxan): λ_{max} = 263, 238 nm ($\log \epsilon$ = 4.45, 4.55).

1,5-Diphenyl-4-(3-methyl-5-isoxazolyl)-1H-pyrazol (25e)

Zu einer Lösung von 0.5 g (2 mmol) **27a** in 10 ml EtOH wurden 0.32 g (3 mmol) Phenylhydrazin gegeben und 2 h rückfließend erhitzt. Dann wurde mit 10 ml H_2O verdünnt. Farblose Kristalle (50proz. EtOH), Schmp. 146–148°, Ausb. 0.4 g (68 %). $C_{19}H_{15}N_3O$ (296.3) Ber. C 75.3 H 5.10 N 14.2; Gef. C 75.4 H 5.00 N 13.8 Mol.-Masse 296 (ms). – IR (KBr): 1640, 1600 cm^{-1} . – UV (Dioxan): λ_{max} = 276, 239 nm ($\log \epsilon$ = 4.45, 4.42).

2,4-Diphenyl-5-(3-methyl-5-isoxazolyl)-pyrimidin (28)

0.5 g (2 mmol) **27a** wurden in 10 ml EtOH mit 0.3 g (2.5 mmol) Benzamidin 30 min rückfließend erhitzt. Beim Abkühlen fielen aus der roten Lösung farblose Kristalle aus, die mit EtOH gewaschen wurden, Schmp. 142–144°, Ausb. 0.53 g (58 %). $C_{20}H_{15}N_3O$ (313.4) Ber. C 76.7 H 4.83 N 13.4; Gef. c 76.6 H 4.82 N 13.3 Mol.-Masse 313 (ms). – IR (KBr): 1600 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.25–7.57 (m, 8H, arom.), 8.49–8.76 (m, 2H, arom.).

Literatur

- 1 F. Eiden und G. Patzelt, Arch. Pharm. (Weinheim), 318, 328 (1985).
- 2 u. a. C. Kashima, Heterocycles 12, 1343 (1979); Bull. Chem. Soc. Jpn. 46, 310 (1973); M. Nitta und T. Kobayashi, Tetrahedron Lett. 23, 3925 (1982); G. Stork, M. Ohashi, H. Kamachi und H. Kakisawa, J. Org. Chem. 36, 2784 (1971); P. Caramela und A. Querei, Synth. Commun. 1971, 46.
- 3 R. G. Micetich, Can. J. Chem. 48, 2006 (1970). Wenn man, wie angegeben, mit NH_4Cl -Lösung aufarbeitet, erhält man das Enamin von **11**; wir empfehlen die Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure.
- 4 S. D. Work und C. R. Hauser, J. Org. Chem. 28, 725 (1963).
- 5 P. Bravo und G. Gaviragci, J. Heterocycl. Chem. 14, 37 (1977); C. Kashima, Bull. Chem. Soc. Jpn. 49, 2254 (1976).
- 6 H.-J. Bestmann und R. N. Saalfrank, Chem. Ber. 109, 403 (1976).
- 7 M. Regitz und H. J. Geelhaar, Liebigs Ann. Chem. 728, 108 (1969).
- 8 S. D. Work und C. R. Hauser, J. Org. Chem. 27, 725 (1962).
- 9 J. March, Advanced Organic Chemistry, 2. Aufl. S. 441, Mc Graw-Hill Ltd., Hamburg–London 1977.