

5-(2-Aminoethyl)-3-aryl-5-phenylaminoisoxazole durch Ringtransformation von 2-Phenacylideneimidazolidinen

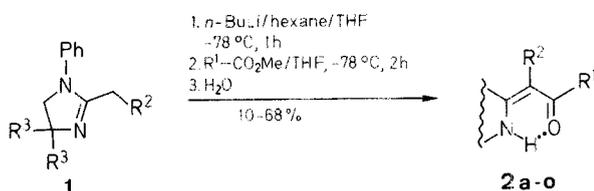
Gerd Dannhardt,*¹ Stefan Laufer

Institut für Pharmazie der Universität Regensburg, Universitätsstraße 31, D-8400 Regensburg, Federal Republic of Germany

Ring Transformation of 2-Phenacylideneimidazolidines into 5-(2-Aminoethyl)aminoisoxazoles

The reaction of lithiated 2-alkyl-1-phenyl-4,5-dihydroimidazoles with benzoic esters (and pyridine analogs) leads to acylketene *N,N*-acetals having the structure of 2-phenacylideneimidazolidines. The *E* configuration of these compounds with an exocyclic double bond was substantiated by NOE experiments. With hydroxylamine hydrochloride these "endiaminones" undergo ring transformation to give 5-(2-aminoethyl)aminoisoxazoles which were characterized by spectrometric methods.

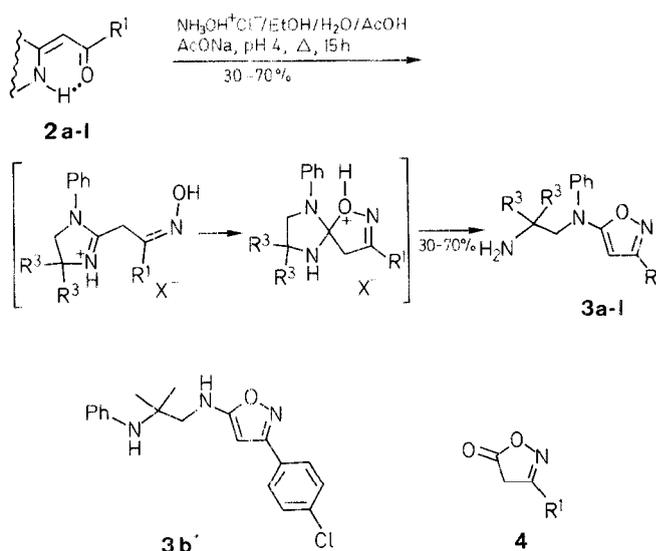
Untersuchungen zum Aufbau von Isoxazolen bzw. Isoxazolen durch Reaktion von Hydroxylamin mit α,β -ungesättigten Ketonen („CCC + NO“-Prinzip) sind in einem Übersichtsartikel² zusammengefaßt. Die Ringtransformation von Pyrrolidin-Enaminonen³ führt zu pharmakologisch interessanten ω -Aminopropylpyrazolen⁴ und -isoxazolen⁵. Um den Einfluß von zum Isoxazol-Ring α -ständigen Heteroatomen in der Seitenkette an C-5 der genannten Verbindungen auf die kardiovaskuläre Aktivität untersuchen zu können, wurden Acylketen-*N,N*-acetale mit der Struktur von 2-Phenacylideneimidazolidinen („Imidazolidin-enaminone“) aufgebaut. Zur Gewinnung dieser Enaminone **2** deprotoniert man die 2-Alkyl-1-phenyl-4,5-dihydroimidazole **1** mit Butyllithium und setzt anschließend mit Carbonsäureestern um.



Schema A

Über die Ergebnisse mit Thiazolin- und Oxazolin-Derivaten werden wir gesondert berichten.

Die vinyloge Säureamid-Struktur von **2** läßt sich belegen durch die NH- bzw. C=O-Valenzschwingungsbande bei $\nu = 3230$ – 3310 bzw. 1600 – 1610 cm^{-1} in den IR-Spektren und die charakteristische Tieffeldlage der NH-Singulettts von $\delta = 9.90$ – 11.27 sowie im Fall R² = H durch die Singulettts der Vinylprotonen im Bereich $\delta = 5.12$ – 5.50 . Aus den genannten spektroskopischen Daten kann in Analogie zu Lit.² eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen NH- und C=O-Funktion für **2** abgeleitet werden, die damit den *Z-s-Z*-Pyrrolidin-enaminonen² entsprechen, formal jedoch aufgrund der geänderten Prioritäten als *E-s-Z*-Enaminone zu bezeichnen sind. Die *E*-Konfiguration wird durch ¹H{¹H}-Differenz-Kern-Overhauser-Spektrometrie bewiesen, da man nach Einstrahlen in das Signal des *N*-Phenyl-Restes, z. B. von **2a**, eine Intensitätszunahme für das Vinylpro-



Schema B

ton ($R^2 = H$) beobachtet. Ein Enamin-Imin-Gleichgewicht in Abhängigkeit von R^1 bzw. R^2 ist 1H -NMR-spektrometrisch für **2a–o** nicht nachweisbar. Der EI-induzierte massenspektrometrische Zerfall der Enaminone wird beispielhaft für **2e** gezeigt: Neben dem Molekül-Ion $m/z = 298$ als base peak werden die Fragmente $M^+ - H$ ($m/z = 297$, 46%), $M^+ - NH_3$ (281, 8%), $M^+ - C_2H_5N$ (255, 6%), $M^+ - C_6H_5N=CH_2$ (193, 8%), $M^+ - C_6H_4Cl$ (187, 96%) und $M^+ - (C_6H_4ClCO)$ (158, 24%) detektiert. Ein für den Imidazolidin-Ring typisches Bruchstück ist die $C_6H_5-N=CH_2$ -Einheit ($m/z = 105$).

Die Bildung von Oximen aus Carbonyl-Verbindungen in Abhängigkeit vom pH-Wert ist eingehend untersucht⁶. Für die Umwandlung der Enaminone **2** mit Hydroxylamin-hydrochlorid in die 5-[*N*-(2-Aminoethyl)-*N*-phenylamino]isoxazole **3** (Schema **B**) wurde für das Edukt **2d** als Beispiel durch HPLC-

Analyse⁷ die Produktverteilung aus 12 Ansätzen im pH-Bereich 2–8 bestimmt. Für das Optimum der Ringtransformation **2** → **3** bei pH = 4.0 wurde folgende Zusammensetzung des Produktgemisches ermittelt: 77% **3d**, 10% Ethyl-4-methoxybenzoat und 4-Methoxybenzoesäure, 10% Imidazolin **1d**, 2% Edukt **2d**, 1% **4d**. Mit steigendem pH-Wert gewinnt die Spaltung von **2** in das Imidazolin **1** und Ethyl-4-methoxybenzoat bzw. 4-Methoxybenzoesäure an Bedeutung, sie dominiert bereits bei pH = 5 (65% 4-MeOC₆H₄CO₂Et aus **2d**), während noch höhere pH-Werte eine Umsetzung von **2** (bei pH = 7.5, 95% nicht-umgesetztes **2d**) verhindern. Bei **2n** und **2o** ($R^2 = C_6H_5$) wird im pH-Bereich von 2–5 ausschließlich Spaltung in die Edukte beobachtet, beim Dimethyl-Derivat **2b** öffnet sich der Imidazolidin-Ring sowohl zum tertiären als auch zum sekundären N-Atom, so daß neben **3b** das isomere Isoxazol **3b'** entsteht.

Tabelle 1. Hergestellte Imidazolidin-Derivate **2**

2	R^1	R^2	R^3	Ausbeute (%)	Summenformel ^a (Molmasse)	mp (°C) ^b (aus EtOAc)	IR (KBr) ^c ν (cm ⁻¹)	1H -NMR (CDCl ₃ /TMS) ^d δ , J (Hz)
a	4-ClC ₆ H ₄	H	H	60	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ O (298.8)	155°	3280 (NH); 1610 (C=O)	3.8–4.0 (m, 4H, 2CH ₂); 5.44 (s, 1H, =CH); 7.2–7.6 (m, 5H und BB'); 7.7 (2H, AA', $J = 8$); 10.2 (s, 1H, NH)
b	4-ClC ₆ H ₄	H	CH ₃	68	C ₁₉ H ₁₉ ClN ₂ O (326.8)	153°	3300 (NH); 1610 (C=O)	1.5 (s, 6H, 2CH ₃); 3.69 (s, 2H, CH ₂); 5.41 (s, 1H, =CH); 7.2–7.5 (m, 5H und BB'); 7.7 (2H, AA', $J = 8$)
c	C ₆ H ₅	H	H	55	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O (264.3)	161	3270 (NH); 1605 (C=O)	3.78–4.0 (m, 4H, 2CH ₂); 5.5 (s, 1H, =CH); 7.22–7.5 (m, 8H); 7.61–7.87 (m, 2H); 10.12 (s, 1H, NH)
d	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	H	60	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₂ (294.3)	156	3280 (NH); 1605 (C=O)	3.8 (s, 3H, CH ₃); 3.72–3.97 (m, 4H, 2CH ₂); 5.49 (s, 1H, =CH); 6.83 (2H, BB', $J = 8$); 7.2–7.5 (m, 5H); 7.74 (2H, AA', $J = 8$); 10.09 (s, 1H, NH)
e	3-ClC ₆ H ₄	H	H	62	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ O (298.8)	101	3280 (NH); 1610 (C=O)	3.78–4.02 (m, 4H, 2CH ₂); 5.43 (s, 1H, =CH); 7.12–7.81 (m, 9H); 10.1 (s, 1H, NH)
f	2-ClC ₆ H ₄	H	H	60	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ O (298.8)	163	3300 (NH); 1605 (C=O)	3.8–4.01 (m, 4H, 2CH ₂); 5.12 (s, 1H, =CH); 7.1–7.5 (m, 9H); 9.92 (s, 1H, NH)
g	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	H	15	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₃ (309.3)	174°	3280 (NH); 1610 (C=O); 1540, 1350 (NO ₂)	3.87–4.08 (m, 4H, 2CH ₂); 5.46 (s, 1H, =CH); 7.24–7.61 (m, 5H); 7.87 (2H, $J = 8.5$, BB'); 8.18 (2H, $J = 8.5$, AA'); 10.18 (s, 1H, NH)
h	4-HOC ₆ H ₄	H	H	30	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ (280.3)	235 (dec)	3460 (OH); 3310 (NH); 1605 (C=O)	3.75–4.01 (m, 4H, 2CH ₂); 5.25 (br s, 1H, OH); 5.39 (s, 1H, =CH); 6.72 (2H, $J = 8$, BB'); 7.2–7.5 (m, 5H); 7.55 (2H, $J = 8$, AA'); 9.9 (s, 1H, NH)
i	4- <i>t</i> -C ₄ H ₉ C ₆ H ₄	H	H	55	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O (320.4)	190°	3280 (NH); 1605 (C=O)	1.29 (s, 9H, 3CH ₃); 3.78–3.99 (m, 4H, 2CH ₂); 5.5 (s, 1H, =CH); 7.2–7.8 (m, 9H); 10.12 (s, 1H, NH)
j	3-pyridinyl	H	H	60	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O (265.3)	134°	3290 (NH); 1605 (C=O)	3.82–4.02 (m, 4H, 2CH ₂); 5.44 (s, 1H, =CH); 7.15–7.59 (m, 6H); 8.05 (dd, 1H, $J_{4,5} = 8$, $J_{4,6} = 1.8$); 8.59 (dd, 1H, $J_{6,5} = 5$, $J_{6,4} = 1.8$); 8.95 (d, 1H, $J_{2,4} = 1.8$); 10.07 (s, 1H, NH)
k	4-NCC ₆ H ₄	H	H	35	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O (289.3)	167	3280 (NH); 2250 (C≡N); 1610 (C=O)	3.84–4.05 (m, 4H, 2CH ₂); 5.4 (s, 1H, =CH); 7.17–7.85 (m, 9H); 10.14 (s, 1H, NH)
l	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	H	H	60	C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O (333.2)	149	3280 (NH); 1610 (C=O)	3.81–4.02 (m, 4H, 2CH ₂); 5.37 (s, 1H, =CH); 7.14–7.9 (m, 8H); 10.07 (s, 1H, NH)
m	4-NH ₂ C ₆ H ₄	H	H	10	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O (279.3)	174°	3410 (NH ₂); 3300 (NH); 1605 (C=O)	3.63–4.0 (m, 6H, 2CH ₂ , NH ₂); 5.46 (s, 1H, =CH); 6.59 (2H, $J = 8.5$, BB'); 7.2–7.5 (m, 5H); 7.62 (2H, $J = 8.5$, AA'); 10.03 (s, 1H, NH)
n	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	35	C ₂₃ H ₁₉ ClN ₂ O (374.9)	224	3230 (NH); 1600 (C=O)	3.83–4.0 (m, 4H, 2CH ₂); 6.56–7.1 (m, 14H); 11.23 (s, 1H, NH)
o	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	20	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O (340.4)	195	3240 (NH); 1600 (C=O)	3.8–4.0 (m, 4H, 2CH ₂); 6.55–7.15 (m, 15H); 11.27 (s, 1H, NH)

^a Zufriedenstellende Mikroanalysen erhalten: C \pm 0.30, H \pm 0.19, N \pm 0.20.

^b Die Schmelzpunkte sind mit dem Apparat nach Dr. Tottoli (Fa. Büchi) bestimmt und nicht korrigiert.

^c IR-Gerät: Beckman Accumab III.

^d NMR-Gerät: Varian EM 390.

^e Umkristallisation aus EtOH/H₂O.

Die Transformation der Enaminone **2** zu den Isoxazolen **3** formulieren wir als Reaktion des zu **2** korrespondierenden Amidiniumsalzes mit Hydroxylamin-hydrochlorid zum Oxim, das durch intramolekularen Angriff des Oxim-O-Atoms am Amidinium-C-Atom ein spirocyclisches Zwischenprodukt ergibt. Vergleichbare Intermediate lassen sich bei Ringtransformationen von Pyrrolidin-Enaminonen⁵ isolieren und charakterisieren. Mit Ausnahme des vorangehend genannten Enamins **2b** öffnet sich der Imidazolidin-Ring der hier nicht faßbaren Spiroprodukte hoch regioselektiv zum sekundären N-Atom unter Bildung von Isoxazolen **3** mit endständiger primärer Amino-Gruppe in der Seitenkette an C-5. In Übereinstimmung mit diesem Reaktionsablauf steht die Beobachtung, daß sich von den Isoxazolen **3** und Spaltungsprodukten der Enaminone **2** 3-Aryl-5-oxo-4,5-dihydroisoxazole **4** in Ausbeuten von 1–3% abtrennen lassen: An das Oxim des Amidiniumsalzes, z. B. von **2d**, lagert sich Wasser an zu einem Halbaminol, das unter Öffnung des Imidazolidin-Rings das Oxim einer 1,3-Dicarbonyl-Verbindung ergibt. Intramolekularer Angriff des

Oxim-O-Atoms an der C=O-Funktion sowie nachfolgende Eliminierung der Diaminoethan-Gruppierung führen zu dem bekannten Isoxazolinon **4d**⁶.

In der Ringtransformation **2** → **3** dienen die Imidazolidin-Enaminone **2** als C₃N₂-Baustein, deren C-2-Atom in das Isoxazole-System (dort C-5) integriert wird, der Diaminoethan-Rest ergibt die Seitenkette der Isoxazole **3**.

Die signifikante diamagnetische Verschiebung des NH-Signals in den ¹H-NMR-Spektren von δ ≈ 10 (bei **2**) nach δ = 1–2 (bei **3**), mit der Integration für 1 bzw. 2H-Atome, belegt die Ringtransformation **2** → **3**; die chemische Verschiebung des C-4-Protons der Isoxazole **3** kann nicht zur Differenzierung herangezogen werden, da die Unterschiede zum Vinyl-H von **2** (R² = H) [z. B. **2a**: δ = 5.30; **3a**: δ = 5.44] nur wenig ausgeprägt sind. Der EI-induzierte massenspektrometrische Zerfall wird vom Abbau der Seitenkette bestimmt. Während z. B. für **3e** (M⁺ = 313) einfacher Bindungsbruch (M⁺ – CH₂NH bzw. M⁺ – CH₂NH₂) zu Primärfragmenten geringer Intensität

Tabelle 2. Hergestellte 5-(2-Aminoethylamino)isoxazole **3**

3^a	Ausbeute	mp (°C) ^b	Summenformel ^c (Molmasse)	IR ^d ν (cm ⁻¹)	¹ H-NMR (CDCl ₃ /TMS) ^d δ, J (Hz)
a	65	[Hydrochlorid: ab 150 (dec)]	C ₁₇ H ₁₆ ClN ₃ O (313.8)	3370, 3300 (NH); 1610 (C=N)	1.33 (s, 2H, NH ₂); 3.0 (t, 2H, J = 6.5, CH ₂); 3.9 (t, 2H, J = 6.5, CH ₂); 5.3 (s, 1H, =CH); 7.21–7.53 (m, 5H und BB'); 7.65 (2H, J = 3, AA')
b	30	159 (MeOH)	C ₁₉ H ₂₀ ClN ₃ O (341.9)	3380, 3300 (NH); 1615 (C=N)	1.14 (s, 6H, 2CH ₃); 1.46 (s, 2H, NH ₂); 3.87 (s, 2H, CH ₂); 5.25 (s, 1H, =CH); 7.2–7.55 (m, 5H und BB'); 7.65 (2H, J = 8, AA')
c	70	[Hydrochlorid: ab 140 (dec)]	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O (279.3)	3370, 3300 (NH); 1615 (C=N)	1.33 (s, 2H, NH ₂); 2.99 (t, 2H, J = 6, CH ₂); 3.9 (t, 2H, J = 6, CH ₂); 5.36 (s, 1H, =CH); 7.17–7.49 (m, 8H); 7.6–7.8 (m, 2H)
d	65	[Hydrochlorid: ab 150 (dec)]	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂ (309.4)	3370, 3300 (NH); 1615 (C=N)	1.62 (s, 2H, NH ₂); 2.97 (t, 2H, J = 6, CH ₂); 3.79 (s, 3H, CH ₃); 3.87 (t, 2H, J = 6, CH ₂); 5.3 (s, 1H, =CH); 6.9 (2H, J = 8.5, BB'); 7.14–7.47 (m, 5H); 7.64 (2H, J = 8.5, AA')
e	68	[Hydrochlorid: ab 128 (dec)]	C ₁₇ H ₁₆ ClN ₃ O (313.8)	3380, 3300 (NH); 1615 (C=N)	1.28 (s, 2H, NH ₂); 3.0 (t, 2H, J = 6, CH ₂); 3.9 (t, 2H, J = 6, CH ₂); 5.32 (s, 1H, =CH); 7.26–7.78 (m, 9H)
f	70	[Hydrochlorid: ab 140 (dec)]	C ₁₇ H ₁₆ ClN ₃ O (313.8)	3370, 3300 (NH); 1615 (C=N)	1.44 (s, 2H, NH ₂); 3.01 (t, 2H, J = 6, CH ₂); 3.92 (t, 2H, J = 6, CH ₂); 5.5 (s, 1H, =CH); 7.15–7.57 (m, 9H)
g	50	185 (Zers.) (CH ₂ Cl ₂) [Hydrochlorid: ab 145 (dec)]	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O (324.3)	3380, 3300 (NH); 1615 (C=N); 1530, 1350 (NO ₂)	1.6 (s, 2H, NH ₂); 3.0 (t, 2H, J = 6.5, CH ₂); 3.91 (t, 2H, J = 6.5, CH ₂); 5.35 (s, 1H, =CH); 7.25–7.55 (m, 5H); 7.85 (2H, J = 8, BB'); 8.2 (2H, J = 8, AA')
h	50	[Hydrochlorid: ab 130 (dec)]	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ (295.3)	3350, 3280 (NH); 1610 (C=N)	1.93 (s, 2H, NH ₂); 2.96 (t, 2H, J = 6, CH ₂); 3.9 (t, 2H, J = 6, CH ₂); 5.43 (s, 1H, =CH); 6.83 (2H, J = 8, BB'); 7.16–7.45 (m, 5H); 7.53 (2H, AA') ^e
i	70	106–108 ^f [Hydrochlorid: ab 130 (dec)]	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O (335.4)	3380, 3300 (NH); 1615 (C=N)	1.31 (s, 9H, 3CH ₃); 1.45 (s, 2H, NH ₂); 3.0 (t, 2H, J = 6, CH ₂); 3.91 (t, 2H, J = 6, CH ₂); 5.34 (s, 1H, =CH); 7.2–7.73 (m, 9H)
j	65	[Dihydrochlorid: ab 128 (dec)]	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O (280.3)	3360, 3300 (NH); 1615 (C=N)	2.15 (s, 2H, NH ₂); 3.0 (t, 2H, J = 6, CH ₂); 3.91 (t, 2H, J = 6, CH ₂); 5.39 (s, 1H, =CH); 7.22–7.52 (m, 6H); 8.04 (dd, 2H, J _{4,5} = 8, J _{4,6} = 1.8); 8.66 (dd, 1H, J _{6,5} = 5, J _{6,4} = 1.8); 8.91 (d, 1H, J _{2,4} = 1.8)
k	60	[Hydrochlorid: ab 143 (dec)]	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O (304.4)	3360, 3300 (NH); 2240 (C≡N); 1615 (C=N)	2.21 (s, 2H, NH ₂); 3.0 (t, 2H, J = 6, CH ₂); 3.94 (t, 2H, J = 6, CH ₂); 5.35 (s, 1H, =CH); 7.24–7.93 (m, 9H)
l	65	[Hydrochlorid: ab 140 (dec)]	C ₁₇ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O (348.3)	3390, 3310 (NH); 1615 (C=N)	1.42 (s, 2H, NH ₂); 3.01 (t, 2H, J = 6, CH ₂); 3.91 (t, 2H, J = 6, CH ₂); 5.28 (s, 1H, =CH); 7.24–7.84 (m, 8H)

^a R¹, R², R³ siehe Tabelle 1.

^b Bestimmung der Schmelzpunkte wie in Tabelle 1 angeführt. Die freien Basen **3** liegen, wenn keine Schmelzpunkte angegeben sind, als Öle vor. Die aus den Basen hergestellten Hydrochloride fallen in EtOH mit HCl/Et₂O analysenrein an.

^c Zufriedenstellende Mikroanalysen erhalten: C ± 0.4, H ± 0.3, N ± 0.3.

^d Geräte siehe Tabelle 1. Die IR- und ¹H-NMR-Spektren sind von den freien Basen **3** aufgenommen. Öle wurden in kapillarer Schicht, Feststoffe mit der KBr-Preßtechnik IR-spektrometrisch vermessen.

^e DMSO-*d*₆.

^f Nach Säulen-Chromatographie (Bedingungen siehe allgemeine Arbeitsvorschrift).

($m/z = 284$, 13% bzw. $m/z = 283$, 16%) führt, beobachtet man für die Eliminierung der verbleibenden Seitenkette (C_7H_7N) aus $m/z = 283$ zu $m/z = 178$ mittlere Intensität (30%); aus $m/z = 178$ entsteht anschließend durch CO-Verlust das Fragment C_8H_5ClN ($m/z = 150$, 18%). Bei allen Isoxazolen **3** mit zum Isoxazol-Ring α -ständiger *N*-Aryl-Gruppe wird das Radikal-Kation C_7H_7N ($m/z = 105$) als base peak nachgewiesen.

Die an Pyrrolidin Enaminonen^{4,5} und -Enaminthionen⁹ erstmals gezeigte Ringtransformationssequenz ist damit auch in der Imidazolidin-Reihe anwendbar.

Die 2-Alkyl-1-phenyl-4,5-dihydroimidazole **1** werden nach Lit.¹⁰ hergestellt.

2-Phenacyliden-1-phenylimidazolidine **2a-m**; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Das 2-Alkyl-1-phenyl-4,5-dihydroimidazol **1** (5 mmol) wird unter N_2 in trockenem THF (30 mL) gelöst. Bei $-78^\circ C$ läßt man langsam unter Rühren eine Lösung von *n*-BuLi (20% in Hexan; 2,3 mL, 5,2 mmol) zutropfen und rührt anschließend noch 1 h bei $-78^\circ C$. Danach läßt man eine Lösung des Carbonsäure-methylesters (5 mmol) in trockenem THF (30 mL) langsam bei $-78^\circ C$ zutropfen und rührt weitere 2 h bei $-78^\circ C$. Das Gemisch wird dann mit H_2O (2 mL) hydrolysiert und auf Raumtemperatur gebracht. Das ausgefallene LiOH wird abfiltriert und das Filtrat im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Den öligen Rückstand nimmt man in CH_2Cl_2 (150 mL) auf, trocknet die CH_2Cl_2 -Lösung (Na_2SO_4) und destilliert das CH_2Cl_2 bis zu einem Volumen von 20–30 mL ab. Die Enaminone werden säulenchromatographisch an Kieselgel (63–200 μm) gereinigt; als Eluens verwendet man: für **1b** Et_2O ($R_f = 0.4$); für **1a, c-g, i, k, l, n, o** $EtOAc$ ($R_f = 0.3-0.4$); für **1m** $MeCN$ ($R_f = 0.4$); für **1j** THF/NEt_3 (5:1) ($R_f = 0.45$).

2-(4-Hydroxyphenacyliden)-1-phenylimidazolidin (**2h**):

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift wird die doppelte Menge an Butyllithium (10,4 mmol) eingesetzt. Das nach der Hydrolyse ausfallende LiOH löst man in H_2O und neutralisiert anschließend mit $AcOH$. Der kristalline Niederschlag von **2h** wird abfiltriert und durch Säulen-Chromatographie gereinigt. Das Edukt und die Spaltungsprodukte werden mit $EtOAc$ eluiert, das Enaminon **2h** mit $MeOH$ ($R_f = 0.6$; in $EtOAc$ $R_f = 0.15$).

2-[2-(4-Chlorophenyl)-2-oxo-1-phenylethyliden]-1-phenylimidazolidin (**2n**) und 2-(1,2-Diphenyl-2-oxoethyliden)-1-phenylimidazolidin (**2o**):

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift für **2a-m** wird 1,5 h nach der Zugabe des Carbonsäure-methylesters der Ansatz langsam auf Raumtemperatur gebracht und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird aufgearbeitet und gereinigt wie in der allgemeinen Arbeitsvorschrift angegeben.

5-(2-Aminoethylamino)isoxazole **3a-g, i-l**; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Die Lösung des Enaminons **2** (5 mmol) in $EtOH$ (50 mL) wird mit $NH_2OH \cdot HCl$ (3,475 g, 50 mmol) versetzt; dazu gibt man wäßrigen $AcOH/AcONa$ -Puffer (≈ 25 mL), stellt auf $pH = 4$ ein und erhitzt das Gemisch 15 h unter N_2 zum Rückfluß. Nach dem Abkühlen gibt man H_2O (20 mL) und CH_2Cl_2 (70 mL) zu, trennt die organische Phase ab und wäscht sie mit H_2O (4×25 mL). Die gesamte wäßrige Phase wird mit wäßriger 2N NaOH auf $pH = 10$ eingestellt und mit CH_2Cl_2 (4×25 mL) extrahiert. Nach dem Trocknen (Na_2SO_4) engt man die organische Phase auf etwa 20 mL ein und reinigt den Rückstand durch Säulen-Chromatographie an Kieselgel (63–200 μm) mit $MeOH/konz.$ wäßriger NH_3 (99:1 Vol%) als Eluens ($R_f \approx 0.5$).

3-(4-Chlorophenyl)-5-(2-methyl-2-phenylaminoethylamino)isoxazol (3b'**):** Bei der Aufarbeitung nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für **3a-l** wird das Produkt **3b'** in die CH_2Cl_2 -Phase extrahiert, während **3b** in der sauren Wasserphase vorliegt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand durch Säulen-Chromatographie (SiO_2 , Ether, $R_f = 0.85$) gereinigt; das so erhaltene Produkt **3b'** wird aus $MeOH$ umkristallisiert; Ausbeute: 30%; mp $112^\circ C$.

$C_{19}H_{20}ClN_3O$ ber. C 66.8 H 5.89 N 12.3 (341.6) gef. 66.4 5.85 12.2

1H -NMR ($CDCl_3/TMS$): $\delta = 1.46$ (s, 6H, 2 CH_3); 3.3 (s, 2H, CH_2); 5.39 (s, 1H, H-4); 5.75 (s, 1H, NH); 6.6–7.33 (m, 5 H_{arom} , NH); 7.4 (2H, $J = 8$ Hz, BB'); 7.69 (2H, $J = 8$ Hz, AA').

5-(2-Aminoethylamino)-3-(4-hydroxyphenyl)isoxazol (**3h**):

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift für **3a-g, i-l** wird nach dem Abkühlen mit wäßriger 2N NaOH auf $pH = 5.5$ eingestellt, und es werden H_2O (20 mL) und CH_2Cl_2 (40 mL) zugesetzt. Man extrahiert die wäßrige Phase mit CH_2Cl_2 (2×30 mL), bringt dann mit wäßriger 2N NaOH auf $pH = 8$ und extrahiert nochmals mit CH_2Cl_2 (2×30 mL). Die vereinigten CH_2Cl_2 -Phasen werden entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift aufgearbeitet.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Bewilligung einer Sachbeihilfe (Da 175/3-1); dem Fonds der Chemischen Industrie gilt unser Dank für die Unterstützung unserer Arbeiten. Für wertvolle praktische Hinweise zur Herstellung der 4,5-Dihydroimidazole danken wir Herrn Dr. T. Dockner, BASF, Ludwigshafen.

Received: 3 January 1988; revised: 17 August 1988

- (1) Neue Adresse: Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Frankfurt, Georg-Voigt-Straße 14, D-6000 Frankfurt am Main 11, Federal Republic of Germany.
- (2) Quilico, A., in: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Five- and Six-Membered Compounds with Nitrogen and Oxygen*, Wiley, R. H. (ed.), Wiley-Interscience, New York, 1962, p. 96, und dort zitierte Literatur.
- (3) Dannhardt, G., Geyer, Y., Obergrusberger, R., Ziercis, K. *Chem.-Ztg.* **1987**, *111*, 237.
Zur Kristallstruktur siehe: Dannhardt, G., Debaerdemaeker, T. *Chem.-Ztg.* **1987**, *111*, 310.
- (4) Dannhardt, G., Geyer, Y., Mayer, K. K., Obergrusberger, R. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1988**, *321*, 17.
- (5) Dannhardt, G., Grobe, A., Gußmann, S., Obergrusberger, R., Ziercis, K. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1988**, *321*, 163.
- (6) Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 475.
- (7) Phase: Kontron RP 18 Spherisorb 5 μm ODS-2. Säule 250 \times 4 mm. Eluens: $MeOH$ (100 mL)/ H_2O (20 mL)/25% NH_3 in $MeOH$ (0.25 mL). Druck 150 bar, Fluß 1 mL/min, UV-Detektion bei 254 nm. R_f -Werte (min): **4** 2.08; **4-MeOC₆H₄C(=O)Et** 4.41; **2d** 5.97; **3d** 7.31.
- (8) Maquestiau, A., van Haverbeke, A., Muller, R. N. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1974**, *83*, 263.
- (9) Dannhardt, G., Grobe, A., Obergrusberger, R. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1987**, *320*, 582.
- (10) Chitwood, H. C., Reid, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 2424.
Frank, A., Dockner, T. *German Patent (DOS)* 2512513 (1975), BASF AG; *C. A.* **1977**, *86*, 29818.