

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 837–843 (1987)

Thiophen als Strukturelement physiologisch aktiver Substanzen, 16. Mitt.¹⁾**Thienoisoxazole durch Substitution am Oximstickstoff**

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

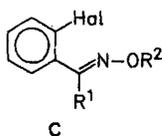
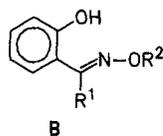
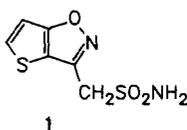
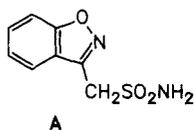
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität, Getreidemarkt 9, A-1060 Wien
Eingegangen am 17. Dezember 1986

3-Thienol[2,3-*d*]isoxazolessigsäure (**5**) wird durch Ringtransformation von 7-Hydroxy-5*H*-thieno[3,2-*b*]pyran-5-on (**4**) mit Hydroxylamin-HCl hergestellt. Das durch Seitenkettenmodifikation erhaltene Sulfonamid **1**, welches das Thiophenanalogue des Anticonvulsivums AD 810 (**A**) ist, zeigt im Antipentetrazol-Test und im Elektroschock-Test praktisch keine Aktivität.

Thiophene as a Structural Element of Physiologically Active Compounds, XVI¹⁾: Thienoisoxazoles by Substitution at the Oxime Nitrogen

Thieno[2,3-*d*]isoxazolacetic acid (**5**) is synthesized from 7-hydroxy-5*H*-thieno[3,2-*b*]pyran-5-one (**4**) by ring transformation using hydroxylamine-HCl. The sulfonamide **1** is obtained by modification of the side chain. It is the thiophene analogue of the anticonvulsant AD 810 (**A**). It shows, however, practically no activity in the antipentetrazol and the electroshock tests.

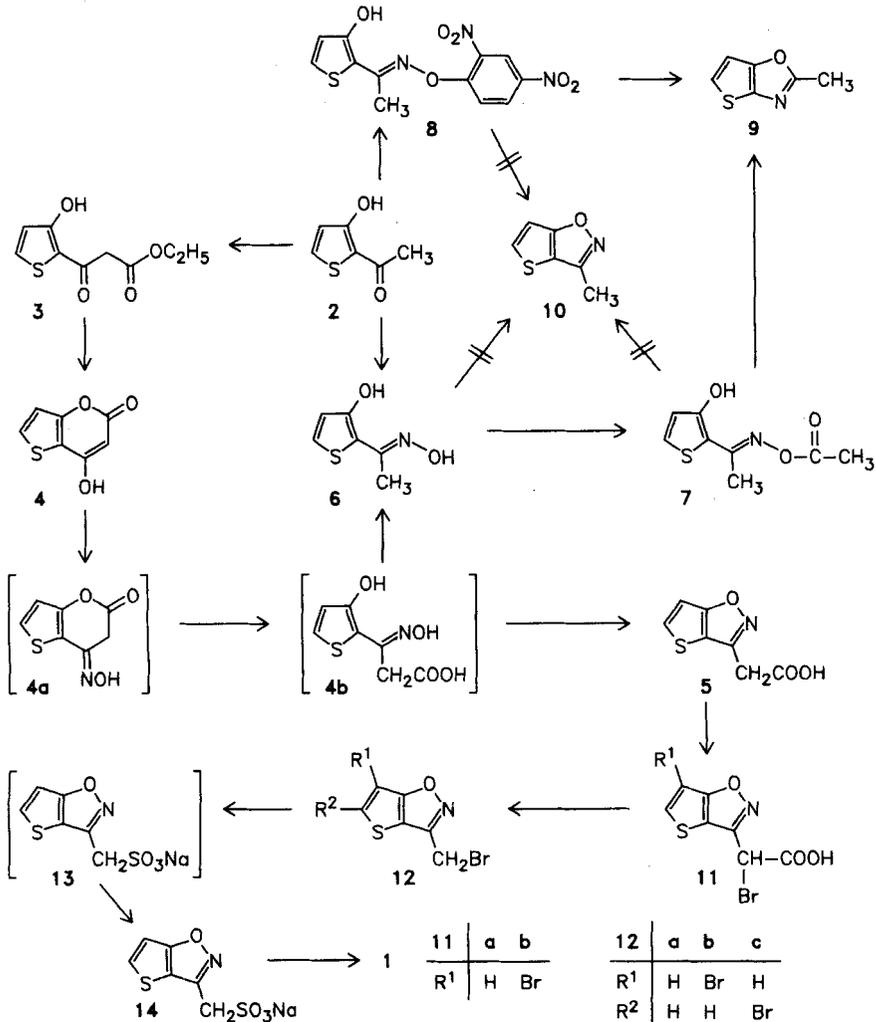
3-Benzo[*d*]isoxazolsulfonsäureamid (**A**) und verschiedene substituierte Derivate dieser Verbindung besitzen eine bemerkenswerte antiepileptische und antikonvulsive Wirkung²⁾. In der vorliegenden Arbeit wird über Synthese und pharmakologische Untersuchungen des entspr. Thiophenanalogs **1** berichtet.

**Aufbau des Thieno[2,3-*d*]isoxazol-Ringsystems**

Da das einzige bisher beschriebene Verfahren zur Herstellung des Thieno[2,3-*d*]isoxazol-Ringsystems, die Cycloaddition von Nitriloxiden an Thiophen bzw. Thiophen-1,1-dioxid³⁾, nicht für die Herstellung der Titelverbindung **1** geeignet ist, mußte zu-

nächst ein neues Verfahren zur Anellierung des Isoxazolringes an den Thiophenring entwickelt werden. Im Anschluß daran sollte die Seitenkette entspr. modifiziert werden.

Die besonderen Reaktivitäts- und Stabilitätsverhältnisse von Thiophenen machen eine Übertragung von Synthesewegen aus der Benzolchemie auf das Thiophen oft unmöglich. Unter diesem Aspekt erschienen uns bei der Prüfung der zur Herstellung von Benzo[d]isoxazolen verwendeten Ringschlußreaktionen⁴⁾ zwei Verfahren auch auf Thiophenanaloga anwendbar zu sein, nämlich die Isoxazolbildung durch intramolekulare Substitution am Oxim-N in Verbindungen des Typs **B** und die intramolekulare nucleophile Aromaten-Substitution in **C**. In dieser Mitt. berichten wir ausschließlich über Synthesen nach dem ersten Verfahren, Zyclisierungen des zweiten Typs werden in einer späteren Arbeit behandelt werden.



Der Isoxazolringschluß durch Substitution am Oxim-N wird in der Benzolchemie häufig als Variante der *Posner-Reaktion*⁵⁾ durchgeführt, wobei 4-Hydroxycumarine mit Hydroxylamin umgesetzt und in die entspr. Benzo[b]isoxazolessigsäuren⁶⁾ umgelagert werden. Das für die Synthese des Thiophenanalogs benötigte Edukt **4** stellten wir durch Kondensation von **2** mit Diethylcarbonat und thermische Zyklisierung des resultierenden β -Ketoesters **3** her (vgl.⁷⁾). Die Oximbildung am Cumarinanalogen **4** mit anschließender Umlagerung zum Thieno[2,3-d]isoxazol **5** gelang unter den für das Benzol[d]isoxazol beschriebenen Bedingungen⁶⁾ (wäßrig ethanol. Milieu) nicht. Dagegen entstand in absol. EtOH (allerdings ohne Entfernung des bei der Oximbildung entstehenden Wassers) die gewünschte Verbindung **5** in 34 % Ausbeute. Versuche in anderen Lösungsmitteln brachten schlechtere Resultate, wobei fast immer das Oxim **6** – oft in beträchtlichen Mengen – im Reaktionsgemisch nachgewiesen werden konnte. Offenbar wird in Konkurrenz zur Zyklisierung des Ringöffnungsproduktes **4b** zu **5**, **4b** zu **6** decarboxyliert. Um die Nebenreaktion hintanzuhalten wurde vergeblich versucht, den Ester **3** direkt ins Oxim überzuführen und zum entspr. 3-Thieno[2,3-d]isoxazolessigsäureethylester umzulagern.

Zum Strukturbeweis wurde das Oxim **6** aus **2** mit Hydroxylamin-HCl hergestellt, wobei im ¹³C-NMR-Spektrum nur 1 Diastereomer beobachtet wurde (wahrscheinlich E-Form). Versuche, **6** direkt zum Isoxazol **10** ringzuschließen, gelangen nicht. Um den Oximstickstoff mit einer besseren Abgangsgruppe zu versehen, setzten wir **6** bei Raumtemp. zum N-Acylderivat **7**⁸⁾ um (bei höheren Temp. wird auch die Hydroxylgruppe am Thiophen acyliert).

In einer anderen Variante zur Erzeugung einer guten Abgangsgruppe wurde **2** mit O-(2,4-Dinitrophenyl)-hydroxylamin zu **8** umgesetzt. Die Oxime **7** und **8** wurden jeweils mit NaH in DMF behandelt, doch entstand in beiden Fällen nicht das gewünschte Isoxazol **10**, sondern – wahrscheinlich nach *Beckmann*-Umlagerung – das Oxazol **9**. Auch die trockene Vakuumdestillation von **7** bzw. **8** gab nicht den gewünschten Ringschluß zu **10**: Neben wenig **9** wurden vorwiegend Verharzungsprodukte und Edukt gefunden.

Modifikation der Seitenkette von **5**

Die letzten Syntheseschritte zur Zielverbindung **1** erfolgten analog zur Synthese von **A**⁹⁾. Die Thienoisoxazolessigsäure **5** wurde zunächst in Eisessig zu **11a** bromiert, wobei auch geringe Mengen an höher halogenierten Produkten entstanden. Durch kurzes Schmelzen bei 140° konnte **11a** in guten Ausbeuten zu **12a** decarboxyliert werden.

Zur Verbesserung der Ausbeute wurden auch die Mutterlaugen der α -Bromcarbon-säure **11a** eingedampft und ebenfalls bei 140° decarboxyliert. Dabei konnte aus dem Reaktionsgemisch neben **12a** noch eine Substanz isoliert werden, welcher auf Basis ihrer ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren die Struktur **12b** zugeordnet wurde. Bemerkenswerterweise lagerte sich diese in der β -Position des Thiophenrings substituierte Verbindung **12b** beim Erhitzen in MeOH in das Positionsisomer **12c** um (beim Umkristallisieren aus Petrolether kam es zu keiner Umlagerung).

Aus der Brommethyl-Verbindung **12a** wurde mit Na_2SO_3 das Sulfonat **13** hergestellt, welches durch Reaktion mit POCl_3 in das Säurechlorid **14** übergeführt wurde. Dieses gab mit NH_3 die Zielverbindung **1**.

Pharmakologische Untersuchungen

Die Zielverbindung **1**, das Thiophenanalogon des Anticonvulsivums AD 810 (**A**), wurde im Antipentetrazol-Test (Maus und Ratte) und im Elektroschock-Test (Maus) geprüft. Die Verbindung war auch bei hohen Dosen praktisch inaktiv.

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

Experimenteller Teil

Schmp.: nach Kofler, nicht korrigiert; - Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien, Leitung Dr. J. Zak; - 60 MHz- ^1H -NMR-Spektren: Perkin Elmer R12A; - 22.5 MHz- ^{13}C -NMR-Spektren: Jeol FX 900; - IR-Spektren: Perkin Elmer IR 377. - Th: Thiophen-H bzw. -C.

3-Thieno[2,3-d][1,2]isoxazolmethansulfonsäureamid (**1**)

Das bei der Synthese von **14** erhaltene Rohprodukt wurde in 400 ml dest. Ethylacetat aufgenommen, unlösliche Anteile wurden durch Absaugen über eine dünne Hyfloschicht entfernt, und in die resultierende Lösung wurde unter Rühren bei 0–5° getrocknetes NH_3 -Gas bis zur Sättigung eingeleitet. Das Gemisch wurde mit 200 ml H_2O versetzt, 30 min gerührt und nach Trennung der Phasen noch $3 \times$ mit je 100 ml Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen i. Vak. wurde das Rohprodukt mit 100 ml kaltem EtOH digeriert und der Rückstand aus EtOH unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 8.3 g (55 % d. Th., bezogen auf **12a**) **1**, farblose Nadeln. Schmp. 205° (EtOH). - ^1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 8.11 u. 7.35 (AB-System, $J = 5.7$ Hz, 2H, Th), 7.33 (s, 2H, mit D_2O austauschbar, $-\text{NH}_2$), 4.68 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$). - ^{13}C -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 172.3 (s, C-3), 148.8 (s, C-6a), 139.3 (d, C-5), 119.0 (s, C-3a), 109.2 (d, C-6), 51.0 (t, $-\text{CH}_2-$). - IR (KBr): 3380, 3260 cm^{-1} (s, N-H). - $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ (218.2) Ber. C 33.0, H 2.77, N 12.8 Gef. C 33.0 H 2.77, N 12.7.

3-Thieno[2,3-d]isoxazolessigsäure (**5**)

50 g (0.30 mol) **4**⁶, 93 g (1.34 mol) trockenes Hydroxylamin-HCl, 125.8 g (1.34 mol) wasserfreies N-Acetat und 1.8 l absol. EtOH wurde 16 h unter Rückfluß erhitzt, anschließend abgekühlt, mit 100 g NaHCO_3 versetzt und das Lösungsmittel bei einer Badtemp. von 50° i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde zwischen 1 l Wasser und 250 ml CH_2Cl_2 verteilt und die org. Phase noch $2 \times$ mit gesättigter Bicarbonatlösung extrahiert. - Die org. Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und ein Rückstand, der größtenteils aus **6** bestand, erhalten. - Die vereinigten Bicarbonatphasen wurden mit konz. HCl angesäuert, mehrmals mit Ether extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Reste von Eisessig wurden durch Absaugen mit einer Feinvakuumpumpe entfernt, der Rückstand wurde aus Diisopropylether umkristallisiert. Ausb. 18.35 g (34 % d. Th.) **5**; farblose Kristalle, Schmp. 131–134°. - ^1H -NMR (CDCl_3 + d_6 -DMSO): δ (ppm) = 11.1 (s, sehr breit, 1H, aust. mit D_2O , COOH), 7.66 und 7.02 (AB-System, $J = 5.3$ Hz, 2H, Th), 3.8 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$). -

^{13}C -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 172.0 (s, C-3), 170.0 (s, C=O), 151.9 (s, C-6a), 138.6 (d, C-5), 119.3 (s, C-3a), 109.4 (d, C-6), 31.4 (d, $-\text{CH}_3$). - IR (KBr): 1710 cm^{-1} (C=O). - $\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_3\text{S}$ (183.2) Ber. C 45.9 H 2.75 N 7.7 Gef. C 45.7 H 2.77 N 7.6.

E-1-(3-Hydroxy-2-thienyl)ethanonoxim (**6**)

4.8 g (33.8 mmol) **2**, 5.0 g (72.5 mmol) Hydroxylamin-HCl und 50 ml EtOH wurden 3 h rückflußerhitzt, dann auf ca. ein Drittel des Vol. eingedampft, auf H_2O gegossen und mehrmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden mit H_2O gewaschen, getrocknet und eingedampft; der Rückstand wurde aus Petrolether umkristallisiert. Ausb. 4.6 g (87 % d.Th.) **6**; beige Kristalle, Schmp. 58–59°. - ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 8.0 (s, breit, 2H, -NOH, -OH, mit D_2O austauschbar), 7.11 u. 6.74 (AB-System, $J = 5.7$ Hz, 2H, Th), 2.22 (s, 2H, $-\text{CH}_3$). - ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 155.9 (s, C=N)*, 155.4 (s, C-3 Th)*, 124.8 (d, C-5 Th), 120.1 (d, C-4 Th), 111.3 (s, C-2 Th), 13.7 (q, $-\text{CH}_3$). - $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$ (157.2) Ber. C 45.9 H 4.49 N 8.9 Gef. C 46.0 H 4.47 N 8.9.

E-1-(3-Hydroxy-2-thienyl)ethanon-acetyloxim (**7**)

1.5 g (9.54 mmol) **6** und 2.1 g Acetanhydrid wurden 1 h gerührt, anschließend einige h im Kühlschrank belassen, abgesaugt, mit kaltem Eisessig gewaschen und 3 h i. Vak. bei Raumtemp. getrocknet. Ausb. 1.0 g (53 % d.Th.) **7**, farblose Kristalle, Schmp. 113–115° (Eisessig), Schmp.⁶: 115°. - ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 10.35 (s, breit, 1H, -OH, mit D_2O austauschbar), 7.26 u. 6.77 (AB-System, $J = 5.4$ Hz, 2H, Th), 2.30 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.20 (s, 3H, $-\text{CH}_3$). - ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 166.9 (s, C=O), 160.0 (s, C=N)*, 158.7 (s, C-3 Th)*, 127.6 (d, C-5 Th), 120.4 (d, C-4 Th), 109.6 (s, C-2 Th), 19.2 (q, $-\text{CH}_3$), 15.3 (q, $-\text{CH}_3$).

E-1-(3-Hydroxy-2-thienyl)ethanon-(2,4-dinitrophenyl)-oxim (**8**)

1.5 g (10.5 mmol) **2**, 2.15 g (10.5 mmol) O-(2,4-Dinitrophenyl)hydroxylamin und 50 ml EtOH wurden zum Rückfluß erhitzt, in der Siedehitze mit 10 Tr. konz. HCl versetzt und langsam abgekühlt. Zur Vervollständigung der Fällung wurde noch einige h im Tiefkühlschrank belassen, abgesaugt und mehrmals mit kaltem EtOH gewaschen. Ausb. 2.4 g (71 % d.Th.) **8**, orange Kristalle, Schmp. 148–150° (EtOH). - ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 9.20 (s, breit, 1H, -OH, mit D_2O austauschbar), 8.97, 8.55 u. 7.78 (ABX-System, $J_{\text{AX}} = 3$ Hz, $J_{\text{AB}} = 11$ Hz, 3H, Ph), 7.45 u. 6.90 (AB-System, $J = 6$ Hz, 2H, Th), 2.55 (s, 3H, $-\text{CH}_3$). - $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ (323.3) Ber. C 44.6, H 2.81, N 13.0 Gef. C 44.5, H 2.98, N 12.8.

2-Methylthienof[2,3-*d*]oxazol (**9**)

a) Aus **7**: 160 mg (3.76 mmol) 55proz. NaH-Dispersion wurden durch Waschen mit absol. Benzol vom Paraffinöl befreit und in 5 ml absol. DMF aufgenommen. In diese Suspension wurde eine Lösung von 0.5 g (2.5 mmol) **7** in 5 ml absol. DMF gespritzt und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde auf 2N HCl gegossen und mehrmals mit Ether extrahiert; die vereinigten org. Phasen 5 \times mit H_2O , 3 \times mit 2N NaOH und 2 \times mit H_2O gewaschen, unter Zusatz von Aktivkohle getrocknet und im Wasserstrahlvak. (Badtemp. kleiner als 40°!) eingedampft. Ausb. 280 mg (80.5 % d.Th.) **9** als farbloses Öl.

b) aus **8**: Zu 0.48 g (1.1 mmol) einer 55proz. NaH-Dispersion in Paraffinöl in 10 ml absol. DMF wurde eine Lösung von 2.4 g (7.42 mmol) **8** in 10 ml absol. DMF bei Raumtemp. gespritzt. Nach 5 h Rühren wurde das Gemisch auf H_2O gegossen und erschöpfend mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mehrmals mit H_2O , 2 \times mit 2N KOH und 2 \times mit H_2O gewaschen, unter Zusatz von Aktivkohle getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Filtration über Kieselgel mit Benzol als Eluens vom Paraffinöl befreit. Ausb. 0.6 g (58 % d.Th.) **9**, farbloses Öl. Für die Analyse wurde kugelrohrdestil-

* Wechselseitig austauschbar.

liert, Kp. 85°/10 mm. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.13 u. 6.97 (AB-System, J = 5.4 Hz, 2H, Th), 2.57 (s, 3H, -CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 164.7 (s, C-2), 152.6 (s, C-6a), 141.3 (s, C-3a), 123.0 (d, C-5), 108.6 (d, C-6), 14.9 (q, -CH₃). – C₆H₅NOS (139.2) Ber. C 51.8, H 3.62, N 10.1 Gef. C 51.8, H 3.75, N 9.9.

α-Brom-3-thienol[2,3-d][1,2]isoxazolessigsäure (**11a**)

Zu 30 g (164 mmol) **5** in 170 ml Eisessig wurden bei 10° innerhalb von 45 min 26.2 g (164 mmol) Brom getropft, dann wurde 12 h bei Raumtemp. gerührt, anschließend auf 1 l Eiswasser gegossen und mehrmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden 3 × mit gesättigter Bicarbonatlösung geschüttelt. Nach Ansäuern mit konz. HCl wurde mehrmals mit Ether extrahiert, die vereinigten Etherphasen wurden mit H₂O gewaschen, unter Zusatz von Aktivkohle getrocknet und i. Vak. eingedampft. Nach Absaugen von Eisessigresten im Feinvak. wurde aus CCl₄ unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 24.8 g (58 % d.Th.) **11a**, farblose Kristalle, Schmp. (Zers.) 118–121°. Für die Analyse wurde ein zweites Mal aus CCl₄ umkristallisiert. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 11.18 (s, 1H, mit D₂O austauschbar, -COOH), 7.74 und 7.09 (AB-System, J = 5.3 Hz, 2H, Th), 5.72 (s, 1H, -CHBr-). – IR (KBr): 1720 cm⁻¹ (s, C=O). – C₇H₄BrNO₃S (262.1) Ber. C 32.1, H 1.54, N 5.3 Gef. C 32.0, H 1.57, N 5.3. – Die beim Umkristallisieren von **11a** anfallende Mutterlauge wurde eingedampft: 15.8 g eines Öls, das u. a. aus **5** und **11a** bestand.

3-Brommethyl-thienol[2,3-d][1,2]isoxazol (**12a**)

5 g (19.1 mmol) **11a** wurden unter Rühren und N₂ 10 min in einem Ölbad bei 140° Badtemp. geschmolzen. Nach Abkühlen wurde die erstarrte schwarze Masse in 100 ml Ether aufgenommen. Unlösliche Anteile wurden abfiltriert, die klare Lösung je 3 × mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen, unter Zusatz von Aktivkohle über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Ausb. 3.3 g (79 % d.Th.) **12a**, farblose, flüchtige Kristalle, Schmp. 68° (Petrolether). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.65 u. 7.03 (AB-System, J = 5.3 Hz, 2H, Th), 4.58 (s, 2H, -CH₂Br). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 173.1 (s, C-3), 154.0 (s, C-6a), 137.2 (d, C-5), 118.5 (s, C-3a), 109.6 (d, C-6), 20.4 (t, -CH₂Br); C₆H₄BrNOS (218.1) Ber. C 33.1, H 1.85, N 6.4 Gef. C 33.0, H 1.90, N 6.2.

3-Thienol[2,3-d][1,2]isoxazolmethansulfonsäurechlorid (**14**)

15 g (68.78 mmol) **12a** wurden in 235 ml MeOH mit 14.65 g (116 mmol) Na₂SO₃ in 235 ml H₂O versetzt und 4 h bei 50° gerührt. Anschließend wurde i. Vak. zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 500 ml MeOH aufgenommen und filtriert, unlösliche Anteile wurden noch mit 200 ml MeOH nachgewaschen. Nach Abziehen des MeOH i. Vak. wurde der Rückstand 2 × mit je 100 ml kaltem Ether digeriert und bei 70° i. Vak. getrocknet. Das so erhaltene Produkt (25 g) wurde mit 250 ml dest. POCl₃ 3 h unter Rückfluß erhitzt, überschüssiges POCl₃ i. Vak. abgezogen und der Rückstand im Feinvak. vom restlichen POCl₃ befreit. Das Rohprodukt **14** wurde ohne weitere Reinigung zur Herstellung von **1** eingesetzt. Für die Analyse wurde aus Petrolether unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. **14**: Schmp. 105°, farblose Nadeln. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.77 u. 7.15 (AB-System, J = 5.3 Hz, 2H, Th), 5.17 (s, 2H, -CH₂-); C₆H₄ClNO₃S₂ (237.7) Ber. C 30.3, H 1.70, N 5.9 Gef. C 30.3, H 1.70, N 5.8.

6-Brom-3-brommethyl-thienol[2,3-d][1,2]isoxazol (**12b**)

Das bei der Herstellung von **11a** erhaltene Mutterlaugeprodukt wurde, wie bei **12a** beschrieben, decarboxyliert und aufgearbeitet. Das so erhaltene Gemisch (8.4 g) wurde durch SC getrennt (200 g Kieselgel, Eluens Benzol/Petrolether 1:1); folgende Fraktionen wurden erhalten: 2.8 g (5.8 % d.Th. bezogen auf **5**) **12b**, 3.5 g Mischfraktion aus **12b** und **12a**, 1.5 g **12a**. Für die Analyse wurde **12b** aus Petrolether umkristallisiert. Schmp. 48–51°, farblose, flüchtige Kristalle. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.60 (s, 1H, Th),

4.56 (s, 2H, -CH₂Br). - ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 169.5 (s, C-3), 154.8 (s, C-6a), 133.8 (d, C-5), 117.9 (s, C-3a), 92.9 (s, C-6), 20.1 (t, -CH₂Br); C₆H₃Br₂NOS (297.0) Ber. C 24.3, H 1.02, N 4.7 Gef. C 24.5, H 1.06, N 4.7.

5-Brom-3-brommethyl-thieno[2,3-d][1,2]isoxazol (12c)

12c wurde durch Umkristallisieren von **12b** aus MeOH analysenrein erhalten, Schmp. 104–107° (MeOH), farblose, flüchtige Kristalle. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.17 (s, 1H, Th), 4.54 (s, 2H, -CH₂Br). - ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 170.0 (s, C-3), 153.4 (s, C-6a), 125.3 (s, C-5), 118.1 (s, C-3a), 113.0 (d, C-6), 20.1 (t, -CH₂Br). - C₆H₃Br₂NOS (297.0) Ber. C 24.3, H 1.02, N 4.7 Gef. C 24.4, H 0.96, N 4.6.

Literatur

15. Mitt.: D. Binder, C. R. Noe, K. Baumann und J. F. M. Wildburger, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **318**, 243 (1985).
- H. Uno, M. Kurokawa, Y. Masuda und H. Nishimura, *J. Med. Chem.* **22**, 180 (1979).
- P. L. Beltrame, M. G. Cattania, V. Redaelli und G. Zecchi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1977**, 706; F. Marinone Albini, P. Ceva, A. Mascherpa, E. Albini und P. Carmella, *Tetrahedron* **38**, 3629 (1982); P. Caramella, G. Cellerino, P. Grünanger, F. Marinone Albini und M. R. Re Cellerino, *Tetrahedron* **34**, 3545 (1978); A. Bened, R. Durand, D. Pioch, P. Geneste, J. P. Declercq, G. Germain, J. Rambaud und R. Roques, *J. Org. Chem.* **46**, 3502 (1981); R. Durand, P. Geneste und J. L. Olive, *Org. Magn. Reson.* **21**, 301 (1983); P. Caramella, T. Bandiera, P. Grünanger und F. Marinone Albini, *Tetrahedron* **40**, 441 (1984).
- K. H. Wünsch und A. J. Boulton, *Adv. Heterocycl. Chem.* **8**, 277 (1967).
- T. Posner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **42**, 2523 (1909); T. Posner und R. Hess, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **46**, 3816 (1913).
- G. Casini, F. Gualtieri und M. L. Stein, *J. Heterocycl. Chem.* **6**, 279 (1969); M. Gianella, F. Gualtieri und M. L. Stein, *J. Heterocycl. Chem.* **8**, 397 (1971).
- F. Kral, *Rec. Trav. Chim. Pays Bas* **86**, 971 (1967).
- G. Henrio, J. Morel und P. Pastour, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **5**, 265 (1976).
- M. Gianella, F. Gualtieri, C. Melchiorre und A. Orlandoni, *Chimie Therapeutique* **1972**, 127.