

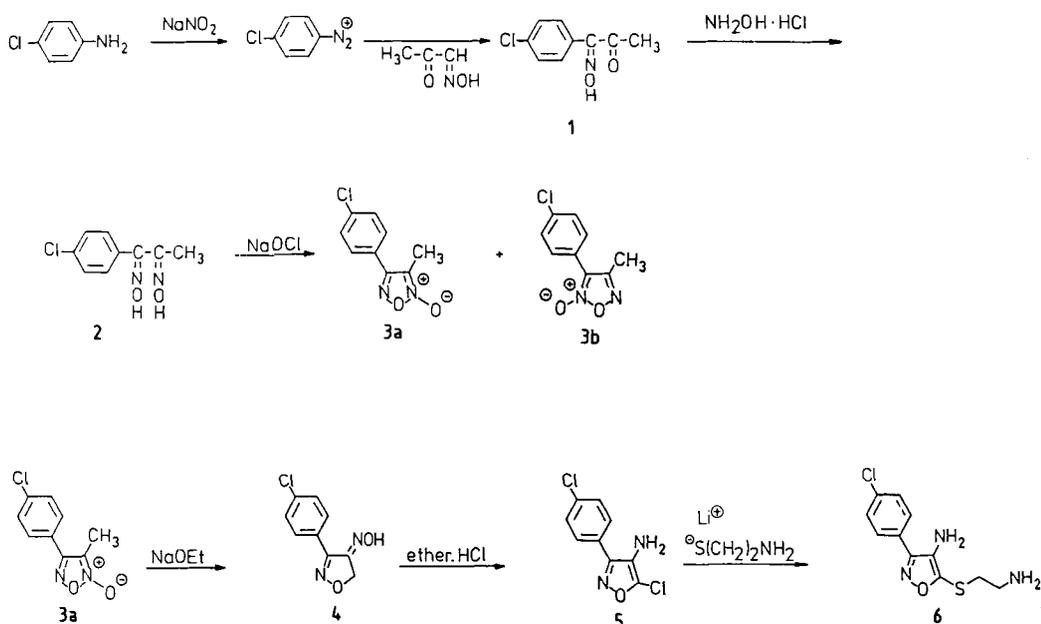
# Synthese von 4-Amino-3-(p-chlorphenyl)-5-(β-aminoethyl)-thioisoxazol

## Synthesis of 4-Amino-3-(p-chlorphenyl)-5-(β-aminoethyl)-thioisoxazole

Gerd Dannhardt<sup>\*)</sup> und Irmengard Obergrusberger

Institut für Pharmazeutische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Georg-Voigt-Str. 14, D-6000 Frankfurt a.M. 1

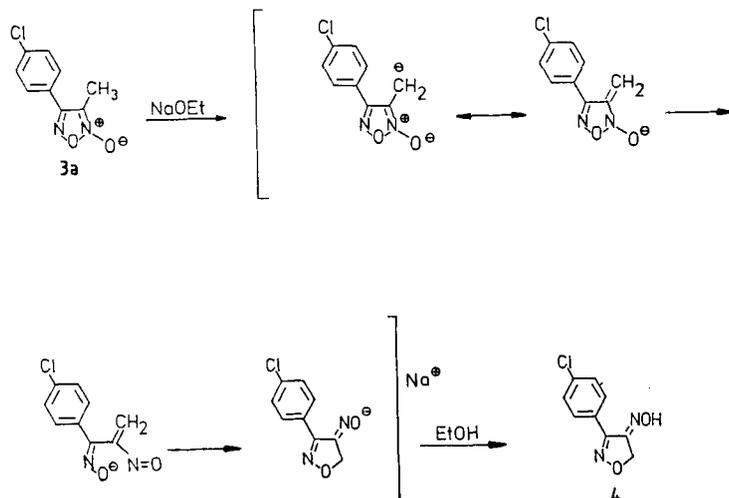
Eingegangen am 21. Februar 1989



Im Rahmen unserer Untersuchungen zur kardiovaskulären Aktivität<sup>1)</sup> von Aminoalkyl- bzw. Aminoheteroalkyl-isoxazolen<sup>2,3)</sup> wird die Darstellung von am Isoxazolring funktionalisierten Derivaten angestrebt.

Ausgehend von p-Chloranilin läßt sich in Anlehnung an beschriebene Verfahren<sup>4,5)</sup> über das Monoxim 1 das Dioxim 2 erhalten. 2 wird ohne weitere Reinigung mit Natriumhypochlorit analog<sup>5)</sup> zu den isomeren Furoxanen 3a und 3b oxidiert. Da aus den Untersuchungen von Angeli und

nachfolgenden von Wieland<sup>6)</sup> bekannt ist, daß nur 3-methylsubstituierte Furoxane irreversibel zu Isoxazolinen umlagern, wurde 3b so von 3a getrennt und 3a in Gegenwart von Natriumethanolat nach Angeli<sup>6)</sup> zum Isoxazolin-4-oxim 4 umgesetzt. Für die durch starke Basen induzierte Angeli-Umlagerung der Furoxane wird nach Deprotonierung der Methylgruppe eine Ringöffnung zwischen O- und N-Atomen mit nachfolgender intramolekularer Recyclisierung formuliert<sup>7)</sup>:



Die Struktursicherung vergleichbarer Umlagerungsprodukte, mit einer Abgrenzung zum ebenfalls diskutierten 5-Hydroxy-4-imino-isoxazolin bzw. 4-Amino-5-hydroxy-isoxazol, wurde anhand von  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Untersuchungen von Boulton<sup>8)</sup> vorgenommen. Beim Ansäuern des Oxims 4 mit ätherischer HCl entsteht entspr.<sup>9)</sup> das Isoxazol 5, das nach einer von uns publizierten Vorschrift<sup>10)</sup> mit dem Lithiumsalz von 2-Aminoethanthiol in das Zielmolekül 6 überführt wird. Die im experimentellen Teil zusammengefaßten spektroskopischen Daten stehen mit Struktur 6 in Übereinstimmung.

Dem Fonds der Chemischen Industrie gilt unser Dank für die gewährte Unterstützung.

## Experimenteller Teil

Allg. Angaben: s.<sup>11)</sup>

### 4-(p-Chlorphenyl)-3-methyl-furoxan (3a)

57 mmol 1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-glyoxim 2 (Darstellung analog<sup>4,5)</sup>), in 50 ml 10 proz. NaOH gelöst, werden in 400 ml 10 proz. eisgekühlte NaOCl-Lösung gegossen<sup>5)</sup>. Hierbei scheidet sich sofort ein weißer flockiger, aus einer Mischung von 3a und 3b bestehender Niederschlag, ab. Der Niederschlag wird abgesaugt und chromatographiert. Nach  $\text{SC}(\text{SiO}_2, \text{Toluol})$  und zweimaliger Umkristallisation aus Ethanol erhält man 3a als farblosen Feststoff. Ausb. 70 %, Schmp. 82°C.  $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$  (210.6) Ber. C 51.3 H 3.35 N 13.3 Gef. C 51.0 H 3.21 N 13.5.- IR: 1605 (C=N), 1570, 1450, 1375, 1100, 845  $\text{cm}^{-1}$ .-  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 2.35$  (s; 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.44 - 7.78 (m; 4H, arom.).

### 3-(p-Chlorphenyl)-2-isoxazolin-4-on-oxim (4)

10 mmol 3a werden in einer siedenden Lösung von 20 mmol Na in 20 ml absol. EtOH gelöst (Durchführung analog Lit.<sup>9)</sup>). Beim Verdünnen mit 100 ml  $\text{H}_2\text{O}$  wird die gelbe Lösung klar, und durch Ansäuern mit Essigsäure fällt das Isoxazol 4 aus. Der Feststoff wird abgesaugt und mit  $\text{H}_2\text{O}$  bis zur neutralen Reaktion gewaschen. Nach Umkristallisation aus Ethanol farblose Blättchen. Ausb. 52%, Schmp. 179 - 181°C.  $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$  (210.6) Ber. C 51.3 H 3.35 N 13.3 Gef. C 51.6 H 3.15 N 13.2.- IR: 3220 (OH); 1600 (C=N); 1510; 1490; 960; 910  $\text{cm}^{-1}$ .-  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{THF-d}_8$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 5.09$  (s; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.39, 8.07 (AB-System,  $J_{\text{AB}} = 9$  Hz, 4H arom.), 11.30 (s; 1H, OH).

### 4-Amino-3-(p-chlorphenyl)-5-chlorisoxazol (5)

4 wird in absol. Ether gelöst und im Eisbad gekühlt. Ein mit etherischer HCl gefüllter Tropftrichter wird aufgesetzt und die Lösung gerührt. Nach

30 min ist die Reaktion abgeschlossen, der Tropftrichter wird entfernt und das Chlorisoxazol 5 mit wäßrigem Ammoniak in der Wärme freigesetzt. 5 wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aus der wäßrigen Phase ausgeschüttelt. Die org. Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i. Vak. eingeengt. Nach Umkristallisation aus Petrolether (50-70°) erhält man farblose Nadeln, die sich an der Luft schnell braun färben. Ausb. 90%, Schmp. 72 - 73°C.  $\text{C}_9\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$  (229.1) Ber. C 47.2 H 2.64 N 12.2 Gef. C 47.2 H 2.62 N 12.1.- IR: 3400; 3320 (NH); 1660 (C=N); 1465; 1440; 1105; 930; 840  $\text{cm}^{-1}$ .

### 4-Amino-3-(p-chlorphenyl)-5-( $\beta$ -aminoethyl)thioisoxazol (6)

6 wird analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die 5-( $\beta$ -Aminoethyl)thioisoxazole<sup>10)</sup> dargestellt. Nach zweimaliger SC ( $\text{SiO}_2, \text{THF}$  mit 1%  $\text{NEt}_3$ ) leicht gelbes Öl. Ausb. 87%.  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{OS}$  (269.8) - IR: 3380; 3330; 3200 (NH); 1640 (C=N); 1610; 1470; 1435; 1105; 850  $\text{cm}^{-1}$ .-  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 1.50$  (s, breit; 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2.92 (s; 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.33 (s breit; 2H, C-4- $\text{NH}_2$ ), 7.46, 7.73 (AB-System,  $J_{\text{AB}} = 9$  Hz, 4H arom.).

6-HCl: Umkristallisation aus EtOH, Schmp. 190 - 195°C (Zers.).  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{OS} \cdot 2\text{HCl}$  (342.7) Ber. C 38.6 H 4.12 N 12.3 Gef. C 38.7 H 4.10 N 12.2.- MS (70eV): m/z (rel. Int.) = 252 (3%,  $\text{M}^+ - \text{NH}_3$ ), 197 (34), 155 (4), 151 (9), 137 (100, p-Cl- $\text{PhCN}^+$ ), 111 (9), 103 (18), 102 (33), 60 (99,  $\text{COS}^+$ ).

## Literatur

- 1 Auszugsweise vorgetragen auf der Jahrestagung der DPhG, Erlangen, 1988; Arch. Pharm. (Weinheim) 321, 576 (1988).
- 2 G. Dannhardt, A. Grobe, St. Gußmann, R. Obergrusberger und K. Ziernis, Arch. Pharm. (Weinheim) 321, 163 (1988).
- 3 G. Dannhardt und St. Laufer, Synthesis 1989, 12.
- 4 C. Philipp, Liebigs Ann. Chem. 523, 285 (1936).
- 5 G. Ponzio, Chem. Ber. 61, 1316 (1928); A. Dornow, K.J. Fust und H.D. Jordan, Chem. Ber. 90, 2124 (1957).
- 6 A. Angeli, Gazz. Chim. Ital. 22, 461 (1892); idid. 24, 63 (1894); H. Wieland und L. Semper, Liebigs Ann. Chem. 358, 36 (1907); J.V.R. Kaufman und J.P. Picard, Chem. Rev. 59, 429 (1959).
- 7 A. Gasco und A.J. Boulton in: Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 29, p. 297, Academic Press, New York, Toronto, Sydney, San Francisco, 1981.
- 8 A.J. Boulton, D.E. Coe und P.G. Tsoungas, Gazz. Chim. Ital. 111, 167 (1981).
- 9 G. Ponzio und M. Torres, Gazz. Chim. Ital. 59, 461 (1929). Zum Mechanismus siehe Lit.<sup>8)</sup>.
- 10 G. Dannhardt und I. Obergrusberger, Chemiker-Ztg. 113, 109 (1989). G. Dannhardt, St. Laufer und I. Obergrusberger, Synthesis 1989, 275.
- 11 G. Dannhardt, A. Grobe und R. Obergrusberger, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 582 (1987).

[KPh503]