

Eine neue Synthese für 3,4-Diaryl-5-oxo-4,5-dihydroisoxazole und ihre Überführung in 5-[*N*-(ω -Aminoalkyl)amino]isoxazole und 5-(2-Aminoethylthio)isoxazole

Gerd Dannhardt,* Stefan Laufer, Irmengard Obergrusberger

Institut für Pharmazeutische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Georg-Voigt-Straße 14, D-6000 Frankfurt am Main 11, Federal Republic of Germany

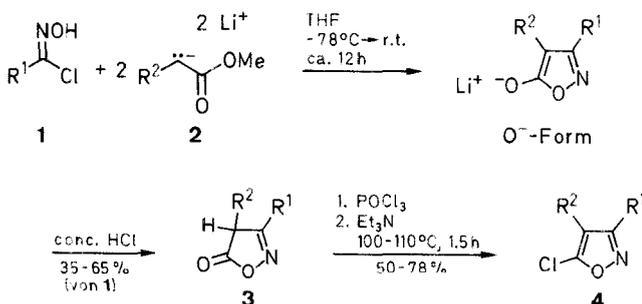
Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. G. Märkl, Universität Regensburg, mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

A New Synthesis of 3,4-Diaryl-5-oxo-4,5-dihydroisoxazoles and Their Transformation to 5-[*N*-(ω -Aminoalkyl)amino]isoxazoles and 5-(2-Aminoethylthio)isoxazoles

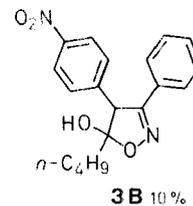
A novel method to synthesize 3,4-diaryl-5-oxo-4,5-dihydroisoxazoles by addition of methyl lithio(phenyl)acetates to benzonitrile oxides is described. The isoxazolinones are transformed to 5-[*N*-(ω -aminoalkyl)amino]isoxazoles and 5-(2-aminoethylthio)isoxazoles, respectively, via the corresponding 5-chloroisoxazoles.

5-[*N*-(ω -Aminopropyl)amino]- bzw. 5-[*N*-(2-Aminoethyl)amino] isoxazole^{1,2} sind durch eine Ringtransformation von Pyrrolidin- bzw. Imidazolidin-enaminonen zugänglich, wobei diese Methode in der Imidazolidinreihe nur die Herstellung monoarlierter Isoxazole erlaubt. In Abhängigkeit von Art, Zahl und Position der Arylreste besitzen die genannten Isoxazolderivate hypertensive bzw. hypotensive Eigenschaften³. Für Struktur-Wirkungsuntersuchungen ist daher die Einbeziehung verschiedener funktionalisierter 3,4-Diarylisoaxazole erforderlich, die ausgehend von 3,4-Diaryl-5-oxo-4,5-dihydroisoxazolen aufgebaut werden sollen.

3,4-Diphenyl-5-oxo-4,5-dihydroisoxazol läßt sich ausgehend von Desoxybenzoin und Na⁴ bzw. Phenylacetonitril und Phenyllessigsäureester in Gegenwart einer starken Base⁵ herstellen. Aus 2-Benzoyl-2-phenyllessigsäureestern⁶, die in einer mehrstufigen Synthese erhalten werden, und Hydroxylamin entsteht ebenfalls **3c**. Bei der Umsetzung von β -Ketoestern mit Hydroxylamin beobachtet man in Abhängigkeit vom pH-Wert der Reaktionslösung und dem Verfahren zur Aufarbeitung regioselektive Bildung von 5-Oxo-4,5-dihydro- bzw. 3-Oxo-2,3-dihydroisoxazolen^{7,8}. Durch Oxidation von 5-Benzoyl-5-hydroxy-3,4-diphenyl-4,5-dihydroisoxazol⁵ mit Natriumperoxid werden sehr gute Ausbeuten an **3c** erhalten, limitierender Faktor ist die Gewinnung des Edukts. Die 1,3-dipolare Cycloaddition von Benzonitriloxid an Phenylketendimethylacetal oder Phenylketen⁹ bzw. Benzoylessigsäureester¹⁰ ergibt **3c** bzw. 4-Benzoyl-5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydroisoxazol. Ein interessantes Verfahren ist die Metallierung von Oximen mit α -ständigem H-Atom zu Dilithiumsalzen, die dann nach Einleiten von CO₂ säurekatalysiert 3-Aryl-5-oxo-4,5-dihydroisoxazole bzw. 5-Oxo-3,4-diphenyl-4,5-dihydroisoxazol (**3c**) bilden¹¹. Weitere Untersuchungen zur Chemie der Nitriloxide und Isoxazole sind in einigen neueren Übersichtsartikeln zusammengefaßt¹².



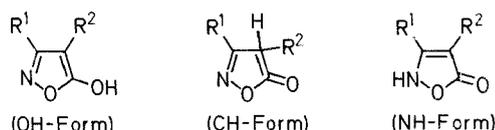
Zur Herstellung von in den Arylresten an Position 3 und 4 gleich bzw. unterschiedlich substituierten Isoxazolinonen **3** deprotoniert man Phenyllessigsäureester mit *n*-Butyllithium und tropft anschließend die halbmolare Menge eines Benzhydroximsäurechlorids zu. Das *in situ* erzeugte Nitriloxid lagert sich an den Phenyllessigsäureester unter Bildung der zu **3** konjugierten Basen (O⁻-Formen) an. Die Lithiumsalze dieser Basen lassen sich isolieren (s. exp. Teil) und charakterisieren: sie sind in Wasser löslich und durch Säurezusatz in die kristallinen 5-Oxo-4,5-dihydroisoxazole **3** überführbar. Die beschriebene Methode zur Herstellung der 3,4-Diarylisoxazolinone geht von leicht zugänglichen – käuflich oder einfach zu synthetisierenden – Edukten aus und ist allgemein anwendbar mit breiter Variationsmöglichkeit für R¹ und R². Der Ringschluß erfolgt ausschließlich zu 5-Oxo-4,5-dihydroisoxazolen **3**, während z. B. bei der Umsetzung von 2-Acylessigsäureestern mit Hydroxylamin sowohl 5- als auch 3-Oxoisoxazole⁶⁻⁸ gebildet werden können. Durch Oxidation von **3** mit *m*-Chlorperbenzoesäure wird die Herstellung entsprechend substituierter α -Oxocarbonsäuren¹³ möglich.



Im Falle von aliphatischen Estern gelingt unter sonst gleichen Bedingungen die Reaktion nicht, während mit dem aus Acetohydroximsäurechlorid erzeugten Nitriloxid und Phenyllessigsäureester das beschriebene 3-Methyl-5-oxo-4-phenyl-4,5-dihydroisoxazol¹⁴ in 20% Ausbeute entsteht. Die bekannte Instabilität des verwendeten Nitriloxids bedingt hier die geringe Ausbeute an Isoxazolinon.

Das ¹³C-NMR Spektrum der zu **3a** konjugierten Base (Li-Salz; DMSO-*d*₆) weist neben den Signalen entsprechender Multiplizitäten der Phenylreste (Bereich $\delta = 122-136$) drei Singulets für C-5, C-3 und C-4 bei $\delta = 175.6, 160.6$ und 83.7 aus. Entscheidend für die Abgrenzung zu **3a** (nur NH-Form in DMSO-*d*₆) ist die ausgeprägte diamagnetische Verschiebung für C-4 ($\Delta\delta = 12.8$), während für C-5 bzw. C-3 ein geringfügiger paramagnetischer Shift von $\delta = 5.3$ bzw. 1.2 – in Analogie zu Literaturangaben⁸ – beobachtet wird. Dieses Verfahren ermöglicht aufgrund der *in situ*-Technik die Umsetzung reaktiver Nitriloxide, es verhindert durch den vorgelegten Überschuss an Dipolarophil eine hohe stationäre Konzentration an Dipol und damit die Dimerisierung zu einem Furoxanderivat. Als Nebenreaktion beobachten wir die Addition von *n*-Butyllithium an die Esterfunktion zu 1-Aryl-2-hexanon, die ihrerseits mit den Nitriloxiden zu 3,4-Diaryl-5-butyl-5-hydroxy-4,5-dihydroisoxazolen cyclisieren bzw. sich mit einem zweiten Molekül *n*-Butyllithium zu den zugehörigen tertiären Alkoholen weiter umsetzen. Die beiden letztgenannten Produkte lassen sich

isolieren und charakterisieren, wobei der Nachweis des Moleküls für die Hydroxydihydroisoxazole nur mit der FD-Methode gelingt, da beim EI-induzierten Zerfall spontan Wasser zum Isoxazol eliminiert wird; beispielhaft für diese Isoxazolderivate ist 5-Butyl-5-hydroxy-4-(4-nitrophenyl)-3-phenyl-4,5-dihydroisoxazol (**3B**) im experimentellen Teil beschrieben. Der Anteil beider Nebenprodukte zusammen beträgt bei -78°C 10–20%. Zusätzlich isoliert man nicht umgesetzte Ausgangsverbindungen. Verwendet man in einem Modellversuch anstelle von *n*-Butyllithium die nicht-nucleophilen Basen Lithiumdiisopropylamid bzw. Trityllithium, so läßt sich die Ausbeute an **3a** von 40% auf 65 bzw. 70% steigern.

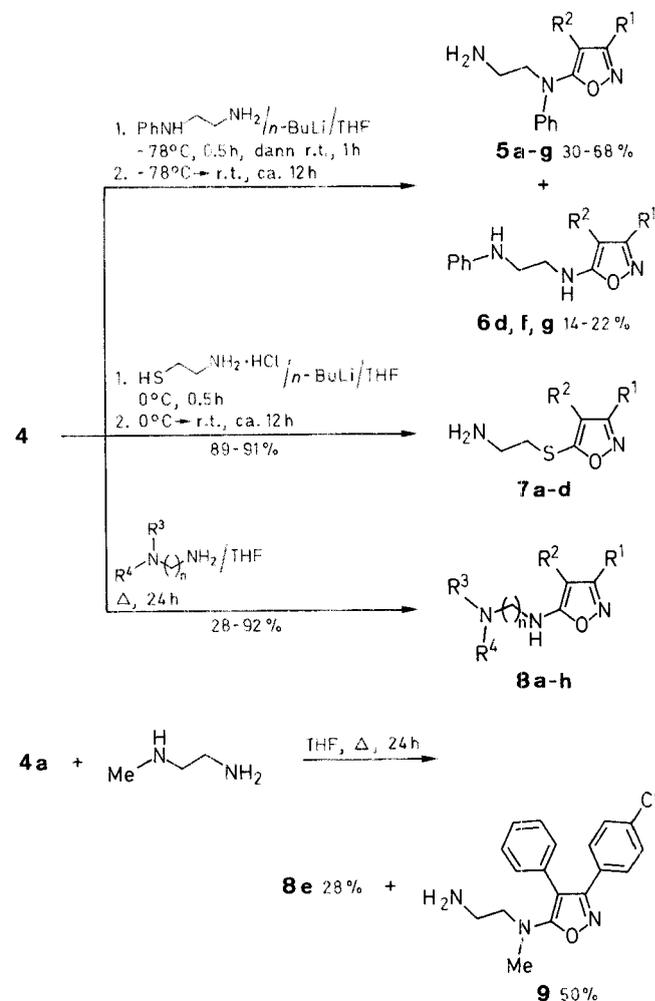


Die Isoxazolinone **3** sind gut kristallisierende Verbindungen, die anhand der spektroskopischen Daten (Tab. 1) charakterisiert werden. Für Isoxazolin-5-one wird eine Tautomerie zwischen den 5-Hydroxyisoxazolin (OH-Form) und den 4*H*(CH-Form)- bzw. 2*H*(NH-Form)-Isoxazolin-5-onen diskutiert. Nach Karitzky^{8,15,16} dominiert bei 3-substituierten Isoxazolin-5-onen in Lösungsmitteln niedriger Dielektrizitätskonstante die CH-Form gegenüber der NH-Form, die durch weitere Substituenten an C-4 bzw. polare Solventien begünstigt wird; im Kristall liegt die CH-Form vor. Für die Verbindung **3a** beobachten wir im ¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃ ein Verhältnis von CH-Tautomer (scharfes Singulett bei $\delta = 3.62$) zu NH-Tautomer (breites Singulett bei $\delta = 10.0$) 1:5. Im Falle der Derivate **3b–f** läßt sich kein CH-Signal belegen; das stark verbreiterte NH-Signal ist zum Teil durch die Resonanzlinien der aromatischen Wasserstoffatome überlagert bzw. es ist aufgrund der Signalbreite nicht detektierbar. Im ¹³C-NMR-Spektrum von **3a** (DMSO-*d*₆) werden neben den C-Atomen der Phenylreste C-5, C-3 bzw. C-4 des heterocyclischen Systems durch Singulets bei $\delta = 170.3, 159.4$ bzw. 96.5 belegt. In diesem Lösungsmittel ist innerhalb der methodisch bedingten Fehlergrenze nur NH-Tautomer nachweisbar. In Übereinstimmung mit Literaturangaben¹⁷ findet man beim EI-induzierten Zerfall der Isoxazolin-5-one **3** Moleküle hoher relativer Intensität (meist 100% rel. Intensität), die unter Abspaltung von CO₂ bzw. aufeinanderfolgend von NO und CO fragmentieren.

Die Überführung der 5-Oxo-4,5-dihydroisoxazole **3** in 5-Chlorisoxazole gelingt mit Phosphoroxotrichlorid/Triethylamin¹⁸ nach dem Verfahren von Micetich¹⁹. In Tabelle 2 sind die durch eine lagekonstante C=N-Valenzschwingungsbande bei 1620 cm⁻¹ in den IR-Spektren, und die Multipletts bzw. AB-Systeme der aromatischen Protonen in den ¹H-NMR-Spektren charakterisierten 5-Chlorisoxazole **4** zusammengefaßt.

Für die nucleophile Substitution des Chloratoms in **4** verwenden wir die Lithiumsalze von *N*-Phenyl-1,2-ethandiamin bzw. 2-Aminoethanthiol in doppelt molarer bzw. equimolarer Menge, die 1,ω-Diamine der Ethan-, Propan- und Butanreihe mit zwanzigfachem Überschuß. Durch Säulenchromatographie lassen sich die 5-Anilinoisoxazole **5** mit Ausbeuten zwischen 55–65% von den isomeren 5-Aminoisoxazolderivaten **6** (10–25%) abtrennen. Zur raschen Unterscheidung zwischen **5** und **6** können die ¹H-NMR-Spektren (s. Tab. 3 und 4) herangezogen werden, die für **6** zwei NH-Resonanzsignale unterschiedlicher chem. Verschiebung ($\delta \approx 3.8$ und 5.0) aufweisen – das zum Isoxazolring α -ständige NH-Proton tritt bei tieferem Feld in

Resonanz – während bei **5** ein breites Singulett für zwei Protonen (NH₂) im Bereich von $\delta = 1.22$ –1.51 belegt wird. Die Massenspektren von **5** als auch von **6** werden geprägt durch Moleküle mittlerer Intensität und dem partiellen Abbau (**5**: M⁺ – CH₂ = NH, **6**: M⁺ – CH₂ = NC₆H₅) bzw. der gesamten Abspaltung der Seitenkette an C-5 mit niedriger bzw. hoher relativer Intensität. Daneben beobachtet man die in der Literatur beschriebene Umlagerung der Isoxazole zu Acylazirinen²⁰, die nachfolgend CO eliminieren unter Bildung von Aziriniumkationen.



3–7	R ¹	R ²
a	4-ClC ₆ H ₄	Ph
b	4-O ₂ NC ₆ H ₄	Ph
c	Ph	Ph
d	4-CF ₃ C ₆ H ₄	Ph
e	4-NCC ₆ H ₄	Ph
f	Ph	4-ClC ₆ H ₄
g	4- <i>t</i> -C ₄ H ₉ C ₆ H ₄	Ph

8	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n
a	4-ClC ₆ H ₄	Ph	H	H	2
b	Ph	Ph	H	H	2
c	4-NCC ₆ H ₄	Ph	H	H	2
d	Ph	4-ClC ₆ H ₄	H	H	2
e	4-ClC ₆ H ₄	Ph	H	CH ₃	2
f	4-ClC ₆ H ₄	Ph	CH ₃	CH ₃	2
g	4-ClC ₆ H ₄	Ph	H	H	3
h	4-ClC ₆ H ₄	Ph	H	H	4

Tabelle 1. 3,4-Diaryl-5-oxo-4,5-dihydroisoxazole 3

Produkt	Ausbeute (%)	Summenformel ^a (Molmasse)	mp (°C) ^b (aus CHCl ₃)	IR (KBr) ^c ν (cm ⁻¹)	¹ H-NMR (CDCl ₃ /TMS) ^d δ, J (Hz)
3a	40	C ₁₅ H ₁₀ ClNO ₂ (271.7)	154	1710 (C=O); 1670 (C=N)	3.62 (s, CH); 7.17–7.53 (m, 9H _{arom}); 10.0 (br s, NH)
3b	65	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₄ (282.3)	159	1700 (C=O); 1670 (C=N)	3.46 (s, CH); 7.22–7.46 (m, 5H _{arom}); 7.64, 8.22 (AA' BB', J = 9.0, 4H _{arom})
3c	40	C ₁₅ H ₁₁ NO ₂ (237.3)	157 ^e	1700 (C=O); 1670 (C=N)	7.11–7.69 (m, 10H _{arom})
3d	42	C ₁₆ H ₁₀ F ₃ NO ₂ (305.3)	152	1700 (C=O); 1670 (C=N)	7.24–7.45 (m, 5H _{arom}); 7.54–7.78 (m, 4H _{arom}); 9.1 (br s, NH)
3e	38	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O ₂ (262.3)	146	2240 (C≡N); 1700 (C=O); 1670 (C=N)	7.29–7.43 (m, 5H _{arom}); 7.58–7.78 (m, 4H _{arom})
3f	40	C ₁₅ H ₁₀ ClNO ₂ (271.7)	159	1700 (C=O); 1675 (C=N)	3.57 (s, H); 7.2–7.6 (m, 9H _{arom}) ^f
3g	35	C ₁₉ H ₁₉ NO ₂ (293.4)	153	1705 (C=O); 1675 (C=N)	1.25–1.39 (m, 9H, 3CH ₃); 7.2–7.54 (m, 9H _{arom})

^a Zufriedenstellende Mikroanalysen erhalten: C ± 0.32, H ± 0.18, N ± 0.21.

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

^c IR-Gerät: Beckmann Acculab III.

^d NMR-Gerät: Varian EM 390.

^e Lit. ²⁴ mp 159 °C; Lit. ³ mp 159.5 °C.

^f CDCl₃/DMSO-*d*₆ (9 : 1).

Tabelle 2. 3,4-Diaryl-5-chlorisoxazole 4

Produkt	Ausbeute (%)	Summenformel ^a (Molmasse)	mp (°C) ^b (aus Petrolether 40/60)	IR (KBr) ^b ν (cm ⁻¹)	¹ H-NMR (CDCl ₃ /TMS) ^b δ, J (Hz)
4a	65	C ₁₅ H ₉ Cl ₂ NO (290.1)	78	1620 (C=N)	7.19–7.54 (m, 9H _{arom})
4b	50	C ₁₅ H ₉ ClN ₂ O (300.7)	92	1620 (C=N)	7.27–7.49 (m, 5H _{arom}); 7.66, 8.24 (AA' BB', J = 9.0, 4H _{arom})
4c	78	C ₁₅ H ₁₀ ClNO (255.7)	72	1625 (C=N)	7.2–7.6 (m, 10H _{arom})
4d	75	C ₁₆ H ₉ ClF ₃ NO (323.7)	74	1620 (C=N)	7.2–7.7 (m, 9H _{arom})
4e	70	C ₁₆ H ₉ ClN ₂ O (280.7)	74	2260 (C≡N); 1625 (C=N)	7.2–7.78 (m, 9H _{arom})
4f	68	C ₁₅ H ₉ Cl ₂ NO (290.1)	72	1625 (C=N)	7.15–7.55 (m, 9H _{arom})
4g	70	C ₁₉ H ₁₈ ClNO (311.8)	90	1620 (C=N)	1.31 (s, 9H, 3CH ₃); 7.2–7.55 (m, 9H _{arom})

^a Zufriedenstellende Mikroanalysen erhalten: C ± 0.35, H ± 0.14, N ± 0.20.

^b Allgemeine Angaben siehe Tabelle 1.

Tabelle 3. 5-[N-(2-Aminoethyl)anilino]isoxazole 5

Produkt	Ausbeute (%)	Summenformel ^a (Molmasse)	mp (°C) (aus Petrolether 40/60)	IR (KBr) ^b ν (cm ⁻¹)	¹ H-NMR (CDCl ₃ /TMS) ^b δ, J (Hz)
5a	55	C ₂₃ H ₂₀ ClN ₃ O (389.9)	84	3380; 3320 (NH); 1615 (C=N)	1.36 (br s, 2H, NH ₂ ^c); 2.94 (t, 2H, J = 7.0, CH ₂); 3.80 (t, 2H, J = 7.0, CH ₂); 6.75–7.18 (m, 10H _{arom}); 7.18–7.46 (m, 4H _{arom})
5b	30	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₃ (400.4)	104	3380; 3320 (NH); 1615 (C=N)	1.3 (br s, 2H, NH ₂ ^c); 2.95 (t, 2H, J = 7.0, CH ₂); 3.80 (t, 2H, J = 7.0, CH ₂); 6.8–7.15 (m, 10H _{arom}); 7.71, 8.26 (AA' BB', J = 9.0, 4H _{arom})
5c	58	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O (355.4)	91	3380; 3320 (NH); 1615 (C=N)	1.25 (br s, 2H, NH ₂ ^c); 2.94 (t, 2H, J = 7.0, CH ₂); 3.81 (t, 2H, J = 7.0, CH ₂); 6.8–7.21 (m, 10H _{arom}); 7.28–7.51 (m, 5H _{arom})
5d	68	C ₂₄ H ₂₀ F ₃ N ₃ O (423.4)	83	3380; 3320 (NH); 1620 (C=N)	1.39 (br s, 2H, NH ₂ ^c); 2.99 (t, 2H, J = 7.0, CH ₂); 3.87 (t, 2H, J = 7.0, CH ₂); 6.8–7.2 (m, 10H _{arom}); 7.55 (m, 4H _{arom})
5e	62	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O (380.5)	81	3380; 3320 (NH); 1615 (C=N)	1.3 (br s, 2H, NH ₂ ^c); 2.97 (t, 2H, J = 7.0, CH ₂); 3.85 (t, 2H, J = 7.0, CH ₂); 6.75–7.2 (m, 10H _{arom}); 7.4–7.68 (m, 4H _{arom})
5f	60	C ₂₃ H ₂₀ ClN ₃ O (389.9)	85	3380; 3315 (NH); 1615 (C=N)	1.51 (br s, 2H, NH ₂ ^c); 3.00 (t, 2H, J = 7.0, CH ₂); 3.90 (t, 2H, J = 7.0, CH ₂); 6.7–7.15 (m, 10H _{arom}); 7.24–7.48 (m, 4H _{arom})
5g	60	C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O (411.6)	94	3380; 3320 (NH); 1620 (C=N)	1.22 (br s, 2H, NH ₂ ^c); 1.3 (s, 9H, 3CH ₃); 2.95 (t, 2H, J = 7.0, CH ₂); 3.80 (t, 2H, J = 7.0, CH ₂); 6.82–7.22 (m, 10H _{arom}); 7.28–7.49 (m, 4H _{arom})

^a Zufriedenstellende Mikroanalysen erhalten: C ± 0.30, H ± 0.16, N ± 0.27.

^b Allgemeine Angaben siehe Tabelle 1.

^c Das Signal ist mit D₂O austauschbar.

Tabelle 4. 5-[*N*-(2-Anilinoethyl)amino]isoxazole 6

Produkt	Ausbeute (%)	Summenformel ^a (Molmasse)	mp (°C) ^b (aus MeOH)	IR (KBr) ^b ν (cm ⁻¹)	¹ H-NMR (CDCl ₃ /TMS) ^b δ , <i>J</i> (Hz)
6d	14	C ₂₄ H ₂₀ F ₃ N ₃ O (423.4)	149	3380; 3340 (NH); 1630 (C=N)	3.35–3.72 (m, 4H, 2CH ₂); 3.81 (br s, 1H, NHPH ^o); 4.98 (t, 1H, <i>J</i> = 6.5, NH _{isox} ^o); 6.56–7.66 (m, 14H _{arom})
6f	20	C ₂₃ H ₂₀ ClN ₃ O (389.9)	152	3340; 3280 (NH); 1620 (C=N)	3.30–3.75 (m, 4H, 2CH ₂); 3.82 (br s, 1H, NHPH ^o); 4.94 (t, 1H, <i>J</i> = 6.5, NH _{isox} ^o); 6.55–7.49 (m, 14H _{arom})
6g	22	C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O (411.6)	141	3380; 3310 (NH); 1620 (C=N)	1.3 (s, 9H, 3CH ₃); 3.22–3.7 (m, 4H, 2CH ₂); 3.85 (t, 1H, <i>J</i> = 6.5, NHPH ^o); 4.95 (t, 1H, <i>J</i> = 6.5, NH _{isox} ^o); 6.51–7.48 (m, 14H _{arom})

^a Zufriedenstellende Mikroanalysen erhalten: C ± 0.32, H ± 0.32, N ± 0.24.

^b Allgemeine Angaben siehe Tabelle 1.

^c Das Signal ist mit D₂O austauschbar.

Tabelle 5. 5-(2-Aminoethylthio)isoxazole 7

Produkt	Ausbeute (%)	Summenformel ^a (Molmasse)	mp (°C) ^b	IR (KBr) ^b ν (cm ⁻¹)	¹ H-NMR (CDCl ₃ /TMS) ^b δ , <i>J</i> (Hz)
7a	90	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ OS (330.8)	92–94	3430; 3380 (NH)	1.34 (s, 2H, NH ₂ ^o); 2.83–3.22 (m, 4H, 2CH ₂); 7.10–7.47 (m, 9H _{arom})
7b	89	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₃ S (341.4)	^d	3370; 3300 (NH); 1530; 1360 (NO ₂)	1.28 (s, 2H, NH ₂ ^o); 2.86–3.24 (m, 4H, 2CH ₂); 7.18–7.46 (m, 5H _{arom}); 7.66, 8.25 (AA' BB', <i>J</i> = 9.0, 4H _{arom})
7c	90	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ OS (296.4)	89–90	3390 (NH)	1.86 (s, 2H, NH ₂ ^o); 2.82–3.23 (m, 4H, 2CH ₂); 7.08–7.51 (m, 10H _{arom})
7d	91	C ₁₈ H ₁₅ F ₃ N ₂ OS (364.4)	50–51	3440 (NH)	1.36 (s, 2H, NH ₂ ^o); 2.86–3.26 (m, 4H, 2CH ₂); 7.10–7.70 (m, 9H _{arom})

^a Zufriedenstellende Mikroanalysen erhalten: C ± 0.15, H ± 0.10, N ± 0.23.

^b Allgemeine Angaben siehe Tabelle 1.

^c Das Signal ist mit D₂O austauschbar.

^d Die Substanz konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Tabelle 6. 5-[*N*-(ω -Aminoalkyl)amino]isoxazole 8

Produkt	Ausbeute (%)	Summenformel ^a (Molmasse)	mp (°C) ^b (aus MeOH)	IR (KBr) ^b ν (cm ⁻¹)	¹ H-NMR (CDCl ₃ /TMS) ^b δ , <i>J</i> (Hz)
8a	80	C ₁₇ H ₁₆ ClN ₃ O (313.8)	149	3380; 3310 (NH); 1630 (C=N)	1.13 (br s, 2H, NH ₂ ^o); 2.90 (t, 2H, <i>J</i> = 7.0, CH ₂); 3.40 (q, 2H, <i>J</i> = 7.0, CH ₂); 5.31 (t, 1H, <i>J</i> = 7.0, NH ^o); 7.03–7.47 (m, 9H _{arom})
8b	82	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O (279.3)	146	3360; 3280 (NH); 1625 (C=N)	2.30 (br s, 2H, NH ₂ ^o); 2.94 (t, 2H, <i>J</i> = 7.0, CH ₂); 3.45 (q, 2H, <i>J</i> = 7.0, CH ₂); 5.40 (br t, 1H, <i>J</i> = 7.0, NH ^o); 7.08–7.56 (m, 10H _{arom})
8c	88	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O (304.4)	138	3300 (NH); 2220 (C≡N); 1630 (C=N)	1.17 (br s, 2H, NH ₂ ^o); 2.90 (t, 2H, <i>J</i> = 7.0, CH ₂); 3.42 (q, 2H, <i>J</i> = 7.0, CH ₂); 5.43 (t, 1H, <i>J</i> = 7.0, NH ^o); 7.07–7.70 (m, 9H _{arom})
8d	86	C ₁₇ H ₁₆ ClN ₃ O (313.8)	144	3370; 3310 (NH); 1625 (C=N)	1.57 (br s, 2H, NH ₂ ^o); 2.88 (t, 2H, <i>J</i> = 7.0, CH ₂); 3.38 (q, 2H, <i>J</i> = 7.0, CH ₂); 5.66 (t, 1H, <i>J</i> = 7.0, NH ^o); 7.00–7.51 (m, 9H _{arom})
8e	28	C ₁₈ H ₁₈ ClN ₃ O (327.8)	86 ^d	1630 (C=N)	1.00 (br s, 1H, NH ^o); 2.38 (s, 3H, CH ₃); 2.80 (t, 2H, <i>J</i> = 7.0, CH ₂); 3.47 (q, 2H, <i>J</i> = 7.0, CH ₂); 5.40 (t, 1H, <i>J</i> = 7.0, NH _{isox} ^o); 7.08–7.50 (m, 9H _{arom})
8f	92	C ₁₉ H ₂₀ ClN ₃ O (341.8)	150	3380 (NH); 1630 (C=N)	2.22 (s, 6H, 2CH ₃); 2.49 (t, 2H, <i>J</i> = 6.5, CH ₂); 3.43 (q, 2H, <i>J</i> = 6.5, CH ₂); 5.38 (t, 1H, <i>J</i> = 6.5, NH ^o); 7.08–7.49 (m, 9H _{arom})
8g	74	C ₁₈ H ₁₈ ClN ₃ O (327.8)	148	3400; 3340 (NH); 1630 (C=N)	1.33 (br s, 2H, NH ₂ ^o); 1.79 (quin, 2H, <i>J</i> = 7.0, CH ₂); 2.86 (t, 2H, <i>J</i> = 7.0, CH ₂); 3.51 (q, 2H, <i>J</i> = 7.0, CH ₂); 5.94 (t, 1H, <i>J</i> = 7.0, NH ^o); 7.08–7.50 (m, 9H _{arom})
8h	70	C ₁₉ H ₂₀ ClN ₃ O (341.8)	132	3360; 3280 (NH); 1625 (C=N)	1.35 (br s, 2H, NH ₂ ^o); 1.4–1.8 (m, 4H, 2CH ₂); 2.73 (t, 2H, <i>J</i> = 7.0, CH ₂); 3.29–4.05 (q, 2H, <i>J</i> = 7.0, CH ₂); 5.38 (br s, 1H, NH ^o); 7.09–7.51 (m, 9H _{arom})

^a Zufriedenstellende Mikroanalysen erhalten: C ± 0.26, H ± 0.22, N ± 0.31.

^b Allgemeine Angaben siehe Tabelle 1.

^c Das Signal ist mit D₂O austauschbar.

^d Umkristallisation aus Petrolether (40/60).

Die Substitution an **4** durch das Anion von 2-Aminoethanthiol gelingt bereits bei Raumtemperatur mit Ausbeuten größer 90%. Bei an C-4 unsubstituierten 3-Aryl-5-chlorisoxazolen ist Erhitzen zum Rückfluß erforderlich, wobei konkurrierend zum Schwefelatom auch ein nucleophiler Angriff des Stickstoffatoms zu 5-(2-Mercaptoethylamino)isoxazolen²¹ (Ausbeute 5–10%) beobachtet wird. Im Falle der Umsetzung von 3,4-diarylierten 5-Chlorisoxazolen **4** zu 5-(2-Aminoethylthio)isoxazolen **7** ist diese Nebenreaktion von untergeordneter Bedeutung (Ausbeuten an gereinigtem **7** größer 90%). Micetich¹⁹ und Stevens²² beschreiben ebenfalls nucleophile Substitutionsreaktionen an 5-Chlorisoxazolen und diskutieren dafür einen Additions-Eliminierungsmechanismus bzw. einen radikalischen Prozeß vom S_{RN}1-Typ. Die Massenspektren von **7** weisen Molekülionen mittlerer Intensität auf, die CH₂=NH bzw. in einem zweistufigen Prozeß α -Aminothioacetaldehyd und ein Wasserstoffradikal, d. h. formal die gesamte Seitenkette, verlieren; base peak ist das nach Eliminierung der Seitenkette verbleibende Isoxazoliumkation bzw. das durch Umlagerung entstandene Acylaziriniumion.

Durch Erhitzen von 1, ω -Alkandiaminen und **4** in trockenem Tetrahydrofuran lassen sich 5-substituierte Isoxazole **8** mit zum Ring α -ständiger NH-Funktion synthetisieren. Verwendet man *N*-Methyl-1,2-ethandiamin, so entsteht erwartungsgemäß neben 28% **8** 50% **9**, das durch nucleophilen Angriff der sekundären Aminogruppe an **4** gebildet wird. Die ¹H-NMR- und IR-spektroskopischen Daten für Verbindungen des Typs **8** sind in Tab. 6 aufgelistet; Verbindung **9** wird im experimentellen Teil beschrieben.

Herstellung der Benzhydroximsäurechloride **1** nach Lit.²³; die Phenyl-essigsäuremethylester **2** bzw. die entsprechenden Säuren sind käuflich.

3,4-Diaryl-5-oxo-4,5-dihydroisoxazole **3**; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Der Arylessigsäuremethylester (**2**; 20 mmol) wird unter Inertgas (N₂) in wasserfreiem THF (15 mL) gelöst. Bei -78°C tropft man langsam unter Rühren eine Lösung von *n*-BuLi (2.3 M in *n*-Hexan, 20.7 mmol, 9 mL) zu und rührt anschließend noch 10 min. Danach wird das in wasserfreiem THF (15 mL) gelöste Benzhydroximsäurechlorid (**1**; 10 mmol) bei -78°C langsam zugetropft und der Ansatz über Nacht auf r.t. gebracht. Mit Wasser (2 mL) wird hydrolysiert, ausgefallenes LiOH abfiltriert, und das Filtrat im Wasserstrahlvakuum eingengt. Den Rückstand nimmt man in CH₂Cl₂ (50 mL) auf, trocknet über Na₂SO₄ und destilliert anschließend das Lösungsmittel ab. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (63–200 μ m): mit EtOAc werden Edukte und Nebenprodukte, mit MeOH die öligen, zu **3** konjugierten, Basen (O⁻-Formen) eluiert, die nach einiger Zeit kristallisieren. Man nimmt in Wasser (20 mL) auf, fügt unter Eiskühlung konz. HCl bis zur vollständigen Fällung von **3** zu und kristallisiert **3** anschließend aus CHCl₃ um.

5-Butyl-5-hydroxy-4-(4-nitrophenyl)-3-phenyl-4,5-dihydroisoxazol (**3B**):

Bei der Aufarbeitung nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift wird **3B** aus dem Ethylacetat-Eluat der Säulenchromatographie von **3b** isoliert und nochmals säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, CH₂Cl₂, R_f = 0.15); hellgelbes Öl, das langsam durchkristallisiert. **3B** wird zunächst aus Et₂O, danach aus CHCl₃ umkristallisiert; mp 114–115°C; Ausbeute: 10%.

C₁₉H₂₀N₂O₄ ber. C 67.03 H 5.92 N 8.23
(340.4) gef. 67.12 5.88 8.16

IR (KBr): ν = 3430 (OH); 1550, 1380 cm⁻¹ (NO₂).

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 0.58–1.73 (m, 9 H, *t*-Butyl-H); 3.26 (s, 1 H, OH; austauschbar); 4.54 (s, 1 H, CH); 7.06–7.47 (m, 5 H_{arom}); 7.78, 8.01 (AB-System, *J* = 9.0 Hz, 4 H_{arom}).

EI-MS (70 eV): *m/z* = 322 (M⁺ - H₂O, 3); 238 (C₁₄H₁₀N₂O₂, 100); 192 (238-NO₂, 40).

FD-MS (CH₃OH); *m/z* = 340 (M⁺, 100); 323 (M⁺ - OH, 2); 322 (M⁺ - H₂O, 1).

3,4-Diaryl-5-chlorisoxazole **4**; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Das 5-Oxo-4,5-dihydroisoxazol (**3**; 10 mmol) versetzt man unter Feuchtigkeitsausschluß mit POCl₃ (100 mmol) und tropft anschließend unter

Rühren und Eiskühlung NEt₃ (10 mmol) langsam zu. Der Ansatz wird 1.5 h bei 100–110°C gerührt, nach dem Abkühlen auf Eis (\approx 3 g) gegossen und mit 2 N NaOH pH = 8 eingestellt. Man gibt CH₂Cl₂ (50 mL) zu, trennt die org. Phase ab, und extrahiert die wäßrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 \times 20 mL). Die vereinigten org. Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄), anschließend das Lösungsmittel abdestilliert und der verbleibende Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (63–200 μ m) mit CH₂Cl₂/Petrolether (40–60°C), 1:2, gereinigt (R_f \approx 0.5); Umkristallisation aus Petrolether (40–60°C).

5-[*N*-(2-Aminoethyl)anilino]isoxazole **5** und 5-[*N*-(2-Anilinoethyl)amino]isoxazole **6**; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu *N*-Phenylethandiamin (10 mmol) in wasserfreiem THF (20 mL) gibt man bei -78°C *n*-BuLi (2.3 M in *n*-Hexan, 9.8 mmol, 4.3 mL), rührt 30 min bei dieser Temperatur und anschließend noch 1 h bei r.t. Die Suspension wird wieder auf -78°C abgekühlt und mit der Lösung des 5-Chlorisoxazols (**4**, 5 mmol) in wasserfreiem THF (10 mL) versetzt. Über Nacht wird der Ansatz gerührt und auf r.t. gebracht. Nach Zusatz von Wasser (10 mL) und Et₂O (30 mL) wird 10 min intensiv gerührt, die org. Phase abgetrennt und der Ether abdestilliert. Man nimmt in CH₂Cl₂ (30 mL) auf, trocknet (Na₂SO₄) und reinigt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (63–200 μ m). Mit dem Eluens MeOH/NH₃ (99:1) läuft die Verbindung **6** an der Lösungsmittelfront, die Isoxazole **5** haben den R_f \approx 0.5. Durch nochmalige Säulenchromatographie mit CH₂Cl₂/Et₂O (1:1) (R_f = 0.7–0.8) und Umkristallisation aus MeOH erhält man **6** analysenrein. Die Isoxazole **5** werden aus Petrolether (40–60°C) umkristallisiert.

5-(2-Aminoethylthio)isoxazole **7**; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Unter Eiskühlung (0°C) tropft man zur Lösung von 2-Aminoethanthio-Hydrochlorid (20 mmol) in wasserfreiem THF (30 mL) *n*-BuLi (2.3 M in *n*-Hexan, 40 mmol, 17.4 mL) zu und rührt 30 min nach. Das 5-Chlorisoxazol (**4**; 10 mmol), gelöst in wasserfreiem THF (30 mL), wird nun langsam zugetropft, der Ansatz über Nacht gerührt und auf r.t. gebracht. Man gibt Wasser (4 mL) zu, destilliert das THF ab und nimmt den Rückstand in CH₂Cl₂ (50 mL) auf. Die CH₂Cl₂-Phase wird getrocknet (Na₂SO₄), das Lösungsmittel abdestilliert und die verbleibenden Isoxazole **7** säulenchromatographisch an Kieselgel (63–200 μ m) mit THF/NEt₃ (99:1) gereinigt.

5-[*N*-(ω -Aminoalkyl)amino]isoxazole **8**; allgemeine Arbeitsvorschrift:

5-Chlorisoxazol (**4**; 2 mmol) und 1, ω -Alkandiamin (40 mmol) werden in wasserfreiem THF (20 mL) 24 h zum Rückfluß erhitzt. Überschüssiges Alkandiamin destilliert man im Vakuum ab und reinigt den verbleibenden Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (63–200 μ m), Eluens MeOH/NH₃ (99:1) R_f = 0.3–0.4. Umkristallisation aus MeOH oder Et₂O (s. Tabelle 6).

5-[*N*-(2-Aminoethyl)-*N*-methylamino]-3-(4-chlorphenyl)-4-phenylisoxazol (**9**):

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift für **8** werden *N*-Methyl-1,2-ethandiamin und das 5-Chlorisoxazol **4a** umgesetzt. Durch zweimalige Säulenchromatographie an Kieselgel (63–200 μ m) mit MeOH/NH₃ (99:1) werden **8e** (R_f = 0.28) und **9** (R_f = 0.35) getrennt. **9** wird als farbloses Öl (Ausbeute 50%), **8e** als Feststoff (s. Tabelle 6) erhalten.

C₁₈H₁₈ClN₃O ber. C 65.95 H 5.53 N 12.82
(327.8) gef. 66.30 5.41 12.75

IR (Film): ν = 3380, 3320 (NH); 1620 cm⁻¹ (C=N).

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 2.01 (br s, 2 H, NH₂, austauschbar); 2.73 (t, 2 H, *J* = 7.0 Hz, CH₂); 2.83 (s, 3 H, CH₃); 3.27 (t, 2 H, *J* = 7.0 Hz, CH₂); 7.10–7.43 (m, 9 H_{arom}).

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Bereitstellung einer Sachbeihilfe (Da 175/3-1) und dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Förderung unserer Arbeiten.

Received: 9 June 1988; revised: 28 November 1988

- (1) Dannhardt, G., Grobe, A., Gußmann, S., Obergrusberger, R., Zieris, K. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1988**, 321, 163.
- (2) Dannhardt, G., Laufer, S. *Synthesis* **1989**, 12.
- (3) Auszugsweise vorgetragen auf der Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Erlangen, 7.–10.9.1988. (Kurzreferat: *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1988**, 321, 576. Teil der geplanten Dissertation, Laufer, S., Universität Regensburg, 1989.

- (4) Beckmann, E., Paul, T. *Liebigs Ann. Chem.* **1891**, 266, 19.
(5) Kohler, E.P., Blatt, A.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, 50, 508.
Silveira, A., Satra, S.K. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 873.
(6) Jacquier, R., Petrus, C., Petrus, F., Verducci, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 2685.
(7) Jacobsen, N., Kolind-Andersen, H., Christensen, J. *Can. J. Chem.* **1984**, 62, 1940.
(8) Katritzky, A.R., Barczynski, P., Ostercamp, D.L., Yousaf, T.I. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4037.
(9) Scarpati, R., Speroni, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1959**, 89, 1511.
Scarpati, R., Sorrentino, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1959**, 89, 1525.
(10) Vecchio, G. Lo, Lamonica, G. Cum., G. *Gazz. Chim. Ital.* **1963**, 93, 15.
(11) Griffiths, J.S., Beam, Ch. F., Hauser, Ch. R. *J. Chem. Soc. C* **1971**, 974.
(12) Grundmann, Ch., Grünanger, P. *The Nitrile Oxides*. Chap. V. Springer-Verlag, Berlin, 1971, pp. 85–139.
Torssell, K., Zenthen, O. *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1978**, 32, 118.
(13) Baldoli, C., Becalli, E.M., Licandro, E., Marchesini, A. *Gazz. Chim. Ital.* **1981**, 111, 347.
(14) Logemann, W., Almirante, L., Caprio, L. *Chem. Ber.* **1954**, 87, 1175.
(15) Boulton, A.J., Katritzky, A. R. *Tetrahedron* **1961**, 12, 41.
Katritzky, A.R., Oksne, S., Boulton, A.J. *Tetrahedron* **1962**, 18, 777.
(16) Elguero, J., Marzin, C., Katritzky, A. R., Paolo, L., in: *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Suppl. 1, *The Tautomerism of Heterocycles*, Academic Press, London, 1976, p. 300.
(17) Liguori, A., Sindona, G., Uccella, N. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4450.
(18) Adembri, G., Techschi, P. *Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna* **1965**, 23, 203; *C. A.* **1965**, 63, 13234.
(19) Micetich, R.G., Chin, C.G. *Can. J. Chem.* **1970**, 48, 1371.
(20) Bowie, J.H., Kallury, R.K. M.R., Cooks, R.G. *Aust. J. Chem.* **1969**, 22, 563.
(21) Dannhardt, G., Obergrusberger, I. *Chem.-Ztg.* **1989**, im Druck.
(22) Stevens, R.V., Albizati, K. F. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4587.
(23) Henecka, H., Kurtz, P., in: *Houben-Weyl*, 4th ed., Vol. VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1952, p. 690.
(24) Sprio, V. *Gazz. Chim. Ital.* **1955**, 85, 569.