

ALFRED DORNOW und HARALD TECKENBURG

Synthesen stickstoffhaltiger Heterocyclen, XXI¹⁾

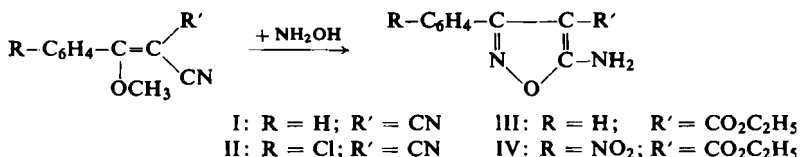
Über die Darstellung und Umsetzung einiger Isoxazole

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover

(Eingegangen am 22. Dezember 1959)

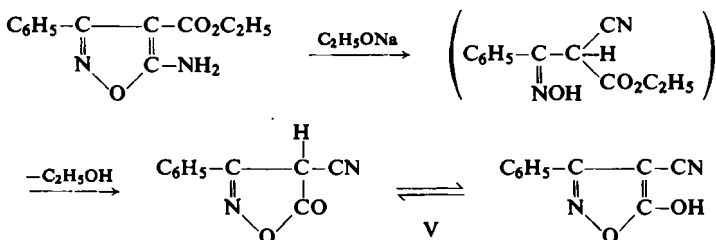
Durch Umsetzung der Enoläther des Benzoylmalonsäure-dinitrils und des Benzoylcyanessigsäure-äthylesters mit Hydroxylamin sind 5-Amino-isoxazole zu erhalten, die in Orthostellung zur Aminogruppe eine Nitril- bzw. Estergruppe tragen. Bei der Einwirkung von Natriumalkoholatlösung auf 5-Amino-3-phenyl-4-carbäthoxy-isoxazol entsteht 3-Phenyl-4-cyan-isoxazol-5(1H), dessen Methyläther mit Guanidin 4,6-Diamino-3-phenyl-isoxazol[5,4-d]pyrimidin ergibt.

Der Enoläther des Benzoylmalonsäure-dinitrils läßt sich ohne Schwierigkeiten mit Guanidin und Acetamidin zu Pyrimidinderivaten umsetzen²⁾. Entsprechend führte die Umsetzung mit Hydroxylamin in neutralem Medium bei Raumtemperatur in



guter Ausbeute zu 4-Cyan-5-amino-isoxazolen, die sich mit konz. Schwefelsäure bei 120° zu den Amidinen verseifen ließen. Analog ergab der Enoläther des Benzoylcyanessigsäure-äthylesters mit Hydroxylamin die 4-Carbäthoxy-5-amino-isoxazole.

Die Umsetzung des 5-Amino-3-phenyl-4-carbäthoxy-isoxazols mit Natriumäthylat-lösung bei 100° führte zum 3-Phenyl-4-cyan-isoxazol-5(1H) (V):



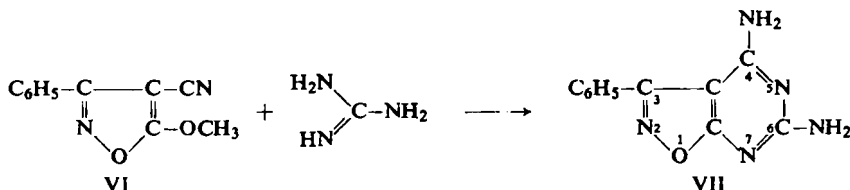
Hierbei kann man die Aufspaltung des Ringes unter Bildung eines Oxims annehmen, welches dann unter dem Einfluß der basischen Lösung zum Isoxazolonderivat weiterreagiert. Dieses bildet sich auch direkt, wenn der Enoläther des Benzoylcyanessigsäure-äthylesters mit Hydroxylamin in alkalischem Medium umgesetzt wird. Bei der

¹⁾ XX. Mitteil.: A. DORNOW und E.-H. ROHE, Chem. Ber. 93, 1033 [1960], vorstehend.

²⁾ A. DORNOW und E. SCHLEESE, Chem. Ber. 91, 1830 [1958].

Einwirkung von Diazomethan entsteht 5-Methoxy-3-phenyl-4-cyan-isoxazol (VI). Die einander benachbarte Nitril- und Methoxygruppe ermöglichen einen weiteren Ringschluß zu Pyrimidinderivaten.

Zunächst wurde die Reaktionsfähigkeit der Methoxygruppe gegenüber einem Amin, dem Piperidin, untersucht. Ohne Schwierigkeiten bildete sich das 5-Piperidino-3-phenyl-4-cyan-isoxazol. Die darauf durchgeführte Umsetzung mit Guanidin ergab 4,6-Diamino-3-phenyl-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin (VII):



Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT danken wir für die Überlassung der Verbrennungsapparatur, Herrn CHRISTIAN FELJE für die Durchführung der Analysen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *5-Amino-3-phenyl-4-cyan-isoxazol (I)*: In die Lösung von 1,6 g *Hydroxylamin-hydrochlorid* (0,023 Mol) in 8,3 ccm 10-proz. Natronlauge werden unter Einhalten einer Temp. von 25° in kleinen Portionen 4,2 g *1-Methoxy-1-phenyl-2,2-dicyan-äthylen*²⁾ (0,023 Mol) eingetragen. Man rührt noch 3 Stdn. weiter, filtriert das Reaktionsprodukt ab und wäscht mit Wasser. Zur Reinigung wird das Rohprodukt in Methanol gelöst und in der Wärme so lange Wasser zugesetzt, bis alles gelöst ist. Beim Abkühlen fällt *I* in feinen Prismen aus. Schmp. 193°. Ausb. 0,4 g (40% d. Th.).

$C_{10}H_7N_3O$ (185,2) Ber. C 64,86 H 3,81 N 22,69 Gef. C 64,79 H 3,96 N 22,87

2. *5-Amino-3-[4-chlor-phenyl]-4-cyan-isoxazol (II)*: 0,56 g *Hydroxylamin-hydrochlorid* (0,008 Mol) werden in 3,2 ccm 10-proz. Natronlauge gelöst. Unter kräftigem Rühren werden in kleinen Portionen 1,75 g *1-Methoxy-1-[4-chlor-phenyl]-2,2-dicyan-äthylen*¹⁾ (0,008 Mol) zugefügt. Die Temperatur soll hierbei 30° nicht überschreiten. Anschließend wird noch 3 Stdn. weitergerührt, darauf der Niederschlag abfiltriert und aus methanol. Lösung mit Wasser umgefällt. Schmp. 205°. Ausb. 1,25 g (72% d. Th.).

$C_{10}H_6ClN_3O$ (219,6) Ber. C 54,68 H 2,76 N 19,14 Gef. C 54,48 H 2,99 N 19,29

3. *5-Amino-3-phenyl-4-carbäthoxy-isoxazol (III)*: Zu der Lösung von 0,35 g *Hydroxylamin-hydrochlorid* (0,005 Mol) in 2 ccm 10-proz. Natronlauge wird in kleinen Portionen unter heftigem Rühren 1 g *α-Cyan-β-methoxy-zimtsäure-äthylester*³⁾ (0,005 Mol) zugefügt. Die Temperatur soll hierbei 25° nicht überschreiten. Anschließend wird noch etwa 3 Stdn. gerührt. Das Reaktionsprodukt ist bereits nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol analysenrein. Schmp. 123°. Ausb. 0,95 g (95% d. Th.).

$C_{12}H_{12}N_2O_3$ (232,2) Ber. C 62,06 H 5,21 N 12,06 Gef. C 61,93 H 5,30 N 12,02

4. *5-Amino-3-[4-nitro-phenyl]-4-carbäthoxy-isoxazol (IV)*: Zu der Lösung von 0,3 g *Hydroxylamin-hydrochlorid* (0,0054 Mol) in 2 ccm 10-proz. Natronlauge werden in kleinen Portionen unter heftigem Rühren 1,5 g *α-Cyan-β-methoxy-4-nitro-zimtsäure-äthylester*³⁾

³⁾ A. DORNOW und K. J. FUST, Chem. Ber. 87, 989, 990 [1954].

(0.0054 Mol) zugefügt. Die Temperatur soll 30° nicht überschreiten. Anschließend wird noch 3 Stdn. weitergerührt und darauf der Niederschlag abfiltriert. Schmp. 208° (aus Methanol). Ausb. 1.2 g (80% d. Th.).

$C_{12}H_{11}N_3O_5$ (276.3) Ber. C 51.99 H 4.00 N 15.16 Gef. C 51.80 H 4.03 N 15.13

5. *3-Phenyl-4-cyan-isoxazon-(5) (V)*: 2.2 g *III* werden in eine Lösung von 0.5 g Natrium in 20 ccm Äthanol eingetragen und 3 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nachdem man den Alkohol i. Vak. abdestilliert hat, nimmt man den gelbgefärbten Rückstand in Wasser auf und säuert mit verd. Salzsäure an. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus Wasser/Salzsäure (3 Tle. Wasser und 1 Tl. konz. Salzsäure) umkristallisiert. Schmp. 195°. Ausb. 1.53 g (87% d. Th.).

$C_{10}H_6N_2O_2$ (186.2) Ber. C 64.51 H 3.25 N 15.05 Gef. C 64.30 H 3.50 N 15.28

6. *5-Methoxy-3-phenyl-4-cyan-isoxazol (VI)*: 0.9 g *V* werden in 20 ccm absol. Äther suspendiert; unter Kühlung wird eine äther. Lösung von *Diazomethan* tropfenweise zugefügt. Nachdem die starke Stickstoffentwicklung nachgelassen hat, gibt man noch einen kleinen Überschuß an *Diazomethan* hinzu und dampft den Äther ab. Der zurückbleibende Kristallbrei wird auf Ton abgepreßt und aus Methanol/Wasser (1:1) umkristallisiert. Schmp. 100°. Ausb. 0.7 g (72% d. Th.).

$C_{11}H_8N_2O_2$ (200.2) Ber. N 13.99 Gef. N 13.80

7. *5-Piperidino-3-phenyl-4-cyan-isoxazol*: 0.5 g *VI* werden mit 2.5 ccm *Piperidin* und 2.5 ccm Wasser versetzt und das Gemisch so lange erhitzt, bis die Ausgangssubstanz in Lösung gegangen ist. Auf Zusatz von Eiswasser fällt das weiße kristalline Endprodukt aus. Schmp. 84° (aus Methanol). Ausb. 0.35 g (56% d. Th.).

$C_{15}H_{15}N_3O$ (253.3) Ber. C 73.15 H 3.30 N 17.06 Gef. C 73.24 H 3.60 N 16.94

8. *4,6-Diamino-3-phenyl-isoxazolo[5,4-d]pyrimidin (VII)*: 1 g *VI* (0.005 Mol) und 0.5 g *Guanidin-hydrochlorid* (0.0053 Mol) werden einer Lösung von 0.15 g Natrium (0.0065 Mol) in 20 ccm absol. Äthanol zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen, filtriert den Niederschlag ab und wäscht zur Entfernung des Natriumchlorids mit viel Wasser. Schmp. 256° (aus Eisessig). Ausb. 0.75 g (65% d. Th.).

$C_{11}H_9N_5O$ (227.2) Ber. C 58.14 H 3.99 N 30.82 Gef. C 58.23 H 4.04 N 30.80
