

Synthesen mit Nitrilen, LVIII¹⁾

Ein neuer Weg zu Isoxazolo[5,4-*b*]pyridinen

Hans Junek*, Burkhard Thierrichter und Gerda Lukas

Institut für Organische Chemie der Universität Graz,
Abteilung für Organische Chemie I,
Heinrichstraße 28, A-8010 Graz, Österreich

Eingegangen am 15. Oktober 1979

Syntheses with Nitriles, LVIII¹⁾

A New Route to Isoxazolo[5,4-*b*]pyridines

Reaction of dimeric malononitrile (2-amino-1-propene-1,1,3-tricarbonitrile) (**1**) with benzo-hydroximoyl chlorides in alkaline medium leads to substituted isoxazolo[5,4-*b*]pyridines **6a–e**. The isoxazole derivative **4a** is an isolable intermediate. Condensation of the mixed dimer from malononitrile and methyl cyanoacetate (methyl 3-amino-2,4-dicyanocrotonate) (**3**) with benzo-hydroximoyl chlorides yields methyl 3-amino-3-(5-amino-3-aryl-4-isoxalyl)-2-cyanoacrylates (**5a–c**). 6,7-Dihydro-6-oxoisoxazolo[5,4-*b*]pyridines **7a,c** are obtained from **5a,c** by elimination of alcohol.

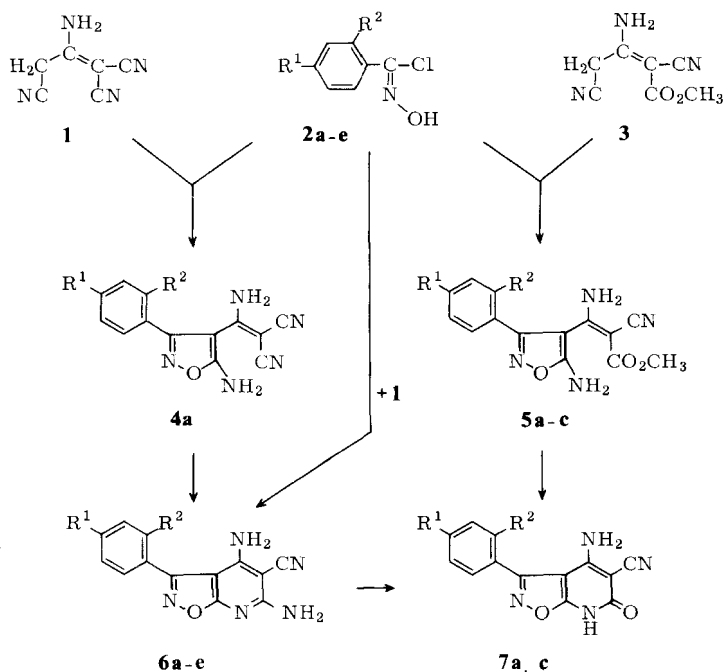
Zur Synthese von Isoxazolo[5,4-*b*]pyridinen stehen als neuere Verfahren vor allem zwei Wege zur Verfügung. Beide gehen von 5-Amino-isoxazolen aus, welche mit β -Ketoestern bzw. 1,3-Diketonen cyclisiert werden²⁾ oder mit (Alkoxy-methylen)malon- bzw. -acetessigestern zu Enaminen umgesetzt und nachträglich durch Erhitzen in Diphenylether oder Polyphosphorsäure einem Ringschluß unterworfen werden^{3,4)}.

In den letzten Jahren sind eine ganze Reihe von interessanten biologischen Aktivitäten dieser Verbindungsklasse bekannt geworden. Insbesondere sei auf die Hemmung von cyclischen Adenosinmonophosphat-Diesterasen hingewiesen^{5–7)}. Dies spiegelt sich auch im sprunghaften Ansteigen der Patentliteratur wider, wobei vor allem Isoxazolo[5,4-*b*]pyridincarbonsäuren als Tranquillizer, Entzündungshemmer, Antiasthmatica etc. wirksam sind^{8,9)}. Auch eine Pflanzenwuchshemmung ist bekannt geworden¹⁰⁾.

Benzohydroximoylchloride (**2a–e**) als Ausgangsverbindungen zur Darstellung von Isoxazolen wurden erstmals von *Quilico* et al.^{11,12)} bei der Umsetzung mit β -Diketonen, β -Ketoaldehyden, β -Ketoestern, Malonester, Cyanessigester und Cyanketonen verwendet. Speziell seien hier die Umsetzungen mit Cyanacetamid und Cyanessigester erwähnt, die zu 3,4,5-trisubstituierten Isoxazolen führen. Analoge Arbeiten stammen auch von *Panizzi*¹³⁾, *Musante*¹⁴⁾ sowie *Rajagopalan* und *Talaty*¹⁵⁾. Später vermutete *Quilico*¹⁶⁾, daß aus **2** unter Einwirkung der Base durch Dehydrohalogenierung ein Nitriloxid entstehen könnte. Hierin besteht eine gewisse Analogie zu den Arbeiten von *Grundmann* und *Datta*¹⁷⁾, die durch Umsetzung von Nitriloxiden mit Malononitril in Gegenwart von Natriumethylat ebenfalls zu 3,4,5-trisubstituierten Isoxazolen gelangen¹⁸⁾.

Wir fanden, daß Benzohydroximoylchloride auch mit 2-Amino-1-propen-1,1,3-tricarbonitril (dimeres Malononitril) (**1**) in Gegenwart von starken Basen rasch reagieren. Dabei entsteht primär ein substituiertes Isoxazol; **4a** kann bei Verwendung von Natriumethylat als Base isoliert werden.

Zusätzlich ist nun eine Cyclisierung zwischen der Aminogruppe des Isoxazolrings in **4** und der sterisch günstig liegenden Nitrilgruppe des Dicyanmethylen-Restes zu einem Isoxazolo[5,4-*b*]pyridin **6** möglich.



	R ¹	R ²
a	H	H
b	Cl	H
c	CH ₃	H
d	NO ₂	H
e	H	NO ₂

Wird **1** mit **2a** in Gegenwart von verd. Natronlauge umgesetzt, gelangt man zu einem von **4a** durch den Schmelzpunkt und sein dünnschichtchromatographisches Verhalten unterscheidbaren Produkt **6a**. Bei der Verwendung der substituierten Benzohydroximoylchloride **2b-e** dagegen erhält man direkt **6b-e**.

4a und **6a** können IR-spektroskopisch kaum unterschieden werden, wegen der zu geringen Löslichkeit gelingt auch die Aufnahme eines ¹H-NMR-Spektrums nicht. Wie erwartet, treten jedoch in den UV-Spektren wesentliche Unterschiede auf. So wird für **6a** eine langwellige Schulter zwischen 310 und 260 nm (log ε = 4.01) und ein Maximum bei 250 nm (4.40) gefunden, während bei **4a** ein Vormaximum bei 304 und ein Hauptmaximum bei 260 nm auftritt^{19,20}. Durch Erhitzen in verd. Natronlauge gelingt es, **4a** in **6a** überzuführen.

Analoge Ergebnisse erhält man bei Umsetzungen der Benzohydroximoylchloride **2a-c** mit 3-Amino-2,4-dicyanacroleinsäure-methylester (**3**)²¹. Die Konstitutionsaufklärung ist wesentlich er-

leichtert durch das Vorhandensein der Estergruppierung im Molekül, die IR- und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch leicht nachgewiesen werden kann.

Bei der Kondensation von **2a–c** mit **3** entstehen sowohl mit Natronlauge als auch mit Natriummethylat als Base die 3-Amino-3-(5-amino-3-aryl-4-isoxazolyl)-2-cyanacrylsäure-methylester **5a–c** (Nitrilbande bei 2230–2210, Estercarbonylschwingung bei 1680–1675 cm^{-1}). Diese beiden Banden können nur im Falle der offenkettigen Form **5** auftreten. Bei einem Ringschluß über die Nitrilgruppe müßte die Nitrilbande fehlen und im Falle einer Cyclisierung über die Estergruppe käme es zu einer Verschiebung der Carbonylbande nach 1650–1640 cm^{-1} .

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum tritt neben einem NH_2 -Signal ein Singulett bei $\delta = 3.63$ auf (OCH_3 -Gruppe). Beim Erhitzen von **5a,c** in verd. Natronlauge erfolgt Ringschluß zu 4-Amino-3-aryl-6,7-dihydro-6-oxoisoxazolo[5,4-*b*]pyridin-5-carbonitrilen **7a,c**.

6a kann durch Diazotieren und Verkochen in das Isoxazolopyridinon **7a** umgewandelt werden.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Büchi-Apparat nach Tottoli, unkorrigiert. – IR-Spektren: Perkin-Elmer 421-Spektralphotometer. – $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian A 60A, TMS innerer Standard. – Massenspektren: AEI-MS 20. – Elektronenspektren: Beckman DB-Spektrophotometer.

3-Amino-3-(5-amino-3-phenyl-4-isoxazolyl)-2-cyanacrylonitril (4a): Eine Suspension von 1.3 g (10 mmol) **1** in 15 ml absol. Ethanol wird unter Rühren zu einer frisch bereiteten Natriummethylatlösung (0.23 g Na, 15 ml Ethanol) gegeben und das Reaktionsgemisch auf -5°C abgekühlt. Dazu wird eine Lösung von 1.7 g (11 mmol) **2a** in 8 ml absol. Ethanol so getropft, daß die Temperatur nicht über 15°C ansteigt. Dann wird 1 h nachgerührt, der Niederschlag abgesaugt, mit Essigsäure digeriert und nochmals abgesaugt. Ausb. 2.0 g (80%), gelbe Balken aus Nitrobenzol vom Schmp. 300°C . – IR (KBr): 3470, 3360, 3240 (NH_2), 2205 (CN), 1635, 1590 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} .

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$ (251.2) Ber. C 62.15 H 3.61 N 27.87 Gef. C 62.18 H 3.63 N 27.93

4,6-Diamino-3-arylisoxazolo[5,4-*b*]pyridin-5-carbonitrile (6a–e)

6a: Die Lösung von 0.70 g (5.0 mmol) **1** und 1.0 g (6.45 mmol) **2a** in 10 ml 2N NaOH wird 2 min bei Raumtemp. geschüttelt. Dann wird mit 10 ml Wasser versetzt, der Niederschlag abgesaugt und mit verd. Natronlauge angerieben. Ausb. 0.40 g (32%), farblose Prismen aus Eisessig vom Schmp. 280°C .

Zur Darstellung von **6b–e** wird analog vorgegangen, anstelle von NaOH kann auch Natriummethylatlösung eingesetzt werden. Analytische und spektroskopische Daten siehe Tabellen 1 und 2.

***N,N'*-Diacetat von 6a**: Die Lösung von 0.30 g (1.19 mmol) **6a** in 20 ml Acetanhydrid wird 3 h zum Sieden erhitzt, dann wird zur Trockene eingedampft. Ausb. 0.20 g (50%), farblose Nadeln aus Ethanol vom Schmp. 180°C . – IR (KBr): 3405, 3310, 3210 (NH_2), 2220 (CN), 1730, 1710 ($\text{C}=\text{O}$), 1640 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} .

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_3$ (335.3) Ber. C 60.89 H 3.91 N 20.89 Gef. C 60.63 H 4.12 N 20.86

3-Amino-3-(5-amino-3-aryl-4-isoxazolyl)-2-cyanacrylsäure-methylester (5a–c): Die Lösung von 1.1 g (6.7 mmol) **3** in 15 ml Natriummethylatlösung (0.15 g Na, 15 ml Methanol) wird auf 0°C abgekühlt. Dann wird die Lösung von 1.0 g (6.45 mmol) **2a**, bzw. 1.3 g (6.84 mmol) **2b** bzw. 1.1 g (6.8 mmol) **2c** in 6 ml Methanol so langsam unter Rühren zugetropft, daß die Temp. nicht über 10°C ansteigt. Nach Beendigung des Zutropfens wird noch 10 min unter Eiskühlung und dann 1.5 h bei Raumtemp. gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen, mit Essigsäure bzw. verd. Salzsäure digeriert, wieder abgesaugt und mit viel Methanol gewaschen.

Tab. 1. Dargestellte Isoxazolo-pyridine **6a** – **e**. Analytische Daten

6	isoxazol[5,4-b]pyridin-5-carbonitril	% Ausb. Schmp. (°C)	umkrist. aus	Summenformel (Molmasse)	C	H	N	Cl
a	4,6-Diamino-3-phenyl-	32 280	Eisessig	C ₁₃ H ₉ N ₅ O (251.2)	Ber. 62.15 Gef. 62.50	3.61 3.68	27.87 27.07	
b	4,6-Diamino-3-(4-chlorphenyl)-	42 300	Nitrobenzol	C ₁₃ H ₈ ClN ₅ O (285.7)	Ber. 54.65 Gef. 54.72	2.82 2.81	24.52 24.09	12.41 12.11
c	4,6-Diamino-3-(4-methylphenyl)-	69 300	Nitrobenzol	C ₁₄ H ₁₁ N ₅ O (265.3)	Ber. 63.38 Gef. 63.51	4.18 4.20	26.41 26.56	
d	4,6-Diamino-3-(4-nitrophenyl)-	37 300	Nitrobenzol	C ₁₃ H ₈ N ₆ O ₃ (296.2)	Ber. 52.71 Gef. 52.65	2.72 2.77	28.37 28.16	
e	4,6-Diamino-3-(2-nitrophenyl)-	75 290	Dioxan/ Wasser	C ₁₃ H ₈ N ₆ O ₃ (296.2)	Ber. 52.71 Gef. 52.95	2.72 2.82	28.37 28.37	

Tab. 2. IR- (cm⁻¹, KBr) und Massenspektren von **6a** – **e**

6	NH ₂	CN	C=C	6	NH ₂	CN	C=C
a	3450, 3340	2200	1630, 1600	d	3460, 3350, 3210	2210	1640, 1590
b	3460, 3360 3220	2210	1640, 1590	e^b	3460, 3340, 3210	2200	1635, 1595
c^{a)}	3450, 3340, 3210	2200	1635, 1600				

a) MS: *m/e* (%) = 265 (62), 264 (80), 249 (10), 237 (12), 221 (11), 209 (10), 194 (40), 148 (37), 120 (35), 91 (100).

b) MS: *m/e* (%) = 296 (53), 266 (3), 250 (8), 195 (10), 176 (30), 148 (100), 120 (85).

3-Amino-3-(5-amino-3-phenyl-4-isoxazolyl)-2-cyanacrylsäure-methylester (5a): Ausb. 1.0 g (55%), farblose Kristalle aus DMSO/Wasser vom Schmp. 256°C. – IR (KBr): 3420, 3370, 3310, 3200 (NH₂), 2230 (CN), 1675 (CO₂CH₃), 1635, 1595 (C=C) cm⁻¹. – ¹H-NMR (DMSO): δ = 3.63 (s, OCH₃), 7.24 (s, NH₂), 7.36 (s, Aromat), 8.60 (d, NH₂).

C₁₄H₁₂N₄O₃ (284.3) Ber. C 59.15 H 4.26 N 19.71 Gef. C 58.27 H 4.30 N 19.29

3-Amino-3-[5-amino-3-(4-chlorphenyl)-4-isoxazolyl]-2-cyanacrylsäure-methylester (5b): Ausb. 1.1 g (52%), farblose Kristalle vom Schmp. 164°C. – IR (KBr): 3380, 3240 (NH₂), 2210 (CN), 1680 (CO₂CH₃), 1640 (C=C) cm⁻¹.

C₁₄H₁₁ClN₄O₃ (318.7) Ber. C 52.76 H 3.48 Gef. C 52.15 H 3.61

3-Amino-3-[5-amino-3-(4-methylphenyl)-4-isoxazolyl]-2-cyanacrylsäure-methylester (5c): Ausb. 1.0 g (52%), farblose Kristalle vom Schmp. 183°C. – IR (KBr): 3360, 3200 (NH₂), 2960 (CH), 2210 (CN), 1680 (CO₂CH₃), 1640 (C=C) cm⁻¹. – ¹H-NMR (DMSO): δ = 2.32 (s, CH₃), 3.61 (s, OCH₃), 7.20 (q, Aromat), 8.51 (s, NH₂), 8.81 (s, NH₂).

C₁₅H₁₄N₄O₃ (298.3) Ber. C 60.40 H 4.73 N 18.58 Gef. C 60.24 H 4.58 N 18.54

4-Amino-6,7-dihydro-6-oxo-3-phenylisoxazolo[5,4-b]pyridin-5-carbonitril (7a)

a) Die Lösung von 0.50 g (1.76 mmol) **5a** in 7 ml 2N NaOH und 10 ml Ethanol wird 3 h zum Sieden erhitzt, dann wird vom ungelösten Rückstand abfiltriert. Beim Abkühlen fallen farblose Platten aus, die abgesaugt und mit wenig Methanol gewaschen werden. Ausb. 0.30 g (62%), farblose Platten aus Eisessig vom Schmp. 251°C. – IR (KBr): 3440, 3360, 3250 (NH, NH₂), 2210 (CN), 1650 (C=O), 1590 (C=C) cm⁻¹.

C₁₃H₈N₄O₂ (252.2) Ber. C 61.90 H 3.20 N 22.21 Gef. C 61.61 H 3.24 N 22.20

b) 0.40 g (1.59 mmol) **6a** werden in 25 ml 6N HCl in der Hitze gelöst. Dann werden 5 ml Wasser zugegeben und tropfenweise wird mit einer Lösung von 0.4 g NaNO₂ in 5 ml Wasser versetzt und 60 min zum Sieden erhitzt. Der Niederschlag wird heiß abgesaugt. Ausb. 0.20 g (50%), farblose Platten aus Eisessig vom Schmp. 251°C.

O-Acetat von 7a: Die Lösung von 0.20 g (0.87 mmol) **7a** in 20 ml Acetanhydrid wird 90 min zum Sieden erhitzt. Hierauf wird zur Trockene eingedampft. Ausb. 0.15 g (58%), aus Toluol Schmp. 215°C. – IR (KBr): 3480, 3350 (NH₂), 2220 (CN), 1780 (CH₃C=O), 1635 (C=C) cm⁻¹.

C₁₅H₁₀N₄O₃ (294.3) Ber. C 61.22 H 3.43 N 19.04 Gef. C 61.16 H 3.41 N 19.45

4-Amino-6,7-dihydro-3-(4-methylphenyl)-6-oxoisoxazolo[5,4-b]pyridin-5-carbonitril (7c): Die Lösung von 1.0 g (3.35 mmol) **5c** in 14 ml 2N NaOH und 20 ml Ethanol wird 3 h zum Sieden erhitzt. Dabei fällt schon ein Niederschlag aus, der nach dem Erkalten abgesaugt und mit Methanol gewaschen wird. Ausb. 0.50 g (56%), farblose Kristalle aus Eisessig vom Schmp. 240°C. – IR (KBr): 3500, 3380, 3260 (NH₂), 2215 (CN), 1650 (C=O), 1580 (C=C) cm⁻¹.

C₁₄H₁₀N₄O₂ (266.3) Ber. C 63.15 H 3.79 N 21.04 Gef. C 62.35 H 4.05 N 20.47

Literatur

- 1) LVII. Mitteil.: *M. Mittelbach* und *H. Junek*, *Z. Naturforsch.* **34b**, 1580 (1979).
- 2) *Upjohn Co.* (Erf. *J.H. Markillie*), US-Pat. 3381016 (30. April 1968) [Chem. Abstr. **69**, 52122k (1968)]; Franz. Pat. 1 513 038 (9. Febr. 1968) [Chem. Abstr. **70**, 106502a (1969)].
- 3) *T. Denzel* und *H. Höhn*, *Arch. Pharm.* (Weinheim, Ger.) **305**, 833 (1972).
- 4) *W. Janßen* und *T. Denzel*, *Arch. Pharm.* (Weinheim, Ger.) **308**, 471 (1975).
- 5) *M. Chasin*, *Fed. Proc., Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* **30**, 1268 (1971).
- 6) *C.A. Free*, *M. Chasin*, *V.S. Paik* und *S.M. Hess*, *Fed. Proc., Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* **30**, 1268 (1971).

- 7) *Chemische Fabrik von Heyden GmbH* (Erf. T. Denzel und H. Höhn), D.O.S. 2301267 (19. Juli 1973) [Chem. Abstr. **79**, 92212c (1973)].
- 8) *Chemische Fabrik von Heyden GmbH* (Erf. T. Denzel und H. Höhn), D.O.S. 2213077 (5. Okt. 1972) [Chem. Abstr. **78**, 4236q (1973)]; D.O.S. 2215087 (5. Okt. 1972) [Chem. Abstr. **78**, 4235p (1973)]; D.O.S. 2213076 (19. Okt. 1972) [Chem. Abstr. **78**, 16162a (1973)]; D.O.S. 2329809 (3. Jan. 1974) [Chem. Abstr. **80**, 82964f (1974)].
- 9) *Squibb, E. R. and Sons, Inc.* (Erf. H. Höhn und T. Denzel), US-Pat. 3925388 (9. Dez. 1975) [Chem. Abstr. **85**, 21450s (1976)].
- 10) *E. Abignente, P. de Caprariis und M. L. Stein*, *Farmaco*, Ed. Sci. **30**, 992 (1975) [Chem. Abstr. **84**, 59279k (1976)].
- 11) *A. Quilico und R. Fusco*, *Rend. Ist. Lomb. Accad. Sci. Lett.* **69**, 439 (1936).
- 12) *A. Quilico und R. Fusco*, *Gazz. Chim. Ital.* **67**, 589 (1937).
- 13) *L. Panizzi*, *Gazz. Chim. Ital.* **69**, 322 (1939).
- 14) *C. Musante*, *Gazz. Chim. Ital.* **69**, 523 (1939).
- 15) *P. Rajagopalan und C. N. Talaty*, *Tetrahedron* **23**, 3541 (1967).
- 16) *A. Quilico und G. Speroni*, *Gazz. Chim. Ital.* **76**, 148 (1946).
- 17) *C. Grundmann und S. K. Datta*, *J. Org. Chem.* **34**, 2016 (1969).
- 18) Über spezielle Umsetzungen von Malononitril mit Benzohydroximoylchloriden wird in dieser Reihe gesondert berichtet.
- 19) *A. R. Katritzky*, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 2, S. 379, Academic Press, New York und London 1963.
- 20) *P. Grünanger und M. R. Langella*, *Gazz. Chim. Ital.* **89**, 1784 (1959).
- 21) *H. Junek, P. Wibmer und B. Thierrichter*, *Synthesis* **1977**, 560.