

these reflections, though weak, are present. The contributions of the two arsenic atoms to the  $hk0$  reflections cancel one another at present and the carbon atoms only contribute because they have different  $y$  co-ordinates. We suspect that the  $y$  (and possibly also the  $z$ ) co-ordinates of the two arsenic atoms are not identical as shown in Table 3, but these two atoms could not be resolved in the  $0kl$  projection.

We thank Prof. *A. L. Rheingold* who suggested the problem and kindly supplied the crystals.

#### BIBLIOGRAPHY

- [1] *A. L. Rheingold & J. M. Bellama*, Chem. Commun. 1969, 1058; *J. C. Summers & H. H. Sisley*, Inorg. Chemistry 9, 862 (1970).  
 [2] *J. H. Burns & J. Waser*, J. Amer. chem. Soc. 79, 859 (1957).  
 [3] *J. Waser & V. Schomaker*, J. Amer. chem. Soc. 67, 2014 (1945).  
 [4] *U. W. Arndt & D. C. Phillips*, Acta cryst. 14, 807 (1961).  
 [5] *W. R. Busing & H. A. Levy*, Acta cryst. 10, 180 (1957); *M. Wells*, *ibid.* 13, 722 (1960).  
 [6] *A. J. Bradley*, Phil. Mag. 47, 657 (1924); *D. Schiferl & C. S. Barrett*, J. appl. Cryst. 2, 30 (1969).  
 [7] *I. Oftedal*, Z. Kristallogr. 66, 517 (1928).

## 220. Aminofuroxane

### 1. Synthese und Struktur<sup>1)</sup>

von **André R. Gagneux** und **René Meier**

Departement Pharma Forschung, *J. R. Geigy AG*, Basel

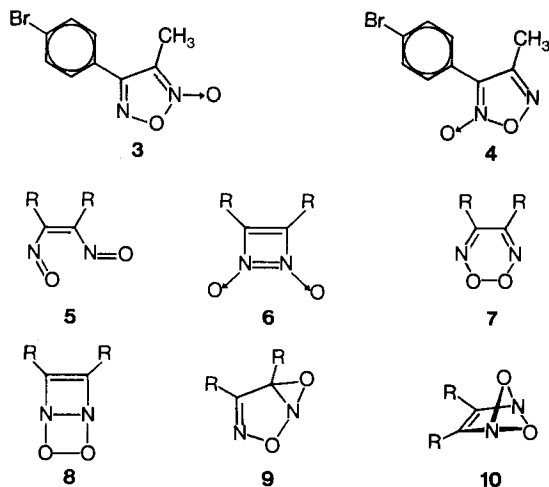
(3. IX. 70)

*Summary.* Phenylglyoximes are transformed in a single operation into 3-amino-4-phenylfuroxans which rearrange quantitatively to their 3-phenyl-4-amino-isomers above 80°. A mechanism for the synthesis is proposed and supported by the isolation of intermediates. Proof for the structure of both furoxan isomers and intermediate phenylaminoglyoximes rests on chemical transformations, mechanistic considerations, and the influence of certain structural changes on the UV-spectra.

**1. Einleitung.** – Zur Untersuchung von pharmakologischen Struktur-Wirkungsbeziehungen wurden Aminofuroxane vom Typ **1** und **2** benötigt. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir eine einfache Synthese dieser Verbindungen und versuchen, ihre Struktur eindeutig festzulegen. Eine spätere Veröffentlichung wird sich mit thermischen und photochemischen Umlagerungen von Phenylaminofuroxanen befassen.



<sup>1)</sup> Teilweise vorgetragen am «2nd International Congress of Heterocyclic Chemistry», Montpellier, 11. Juli 1969.



Aminofuroxane wurden unseres Wissens bisher lediglich von *Wieland* [1] und *Vianello* [2] erwähnt<sup>2)</sup>. Die Konstitution dieser Substanzen, wie diejenige anderer Furoxane war unsicher, bis *Calleri et al.* [4] 1967 durch *Röntgen*-Analyse bewiesen, dass Aryl-alkyl-furoxane die Struktur **3** und **4** besitzen. Damit wurden die Konstitutionsvorschläge **5–10**, die seit der Herstellung des ersten Furoxans durch *Kekulé* [5] im Jahre 1858 immer wieder in der Literatur [6] [7] auftauchten, widerlegt.

**2. Synthese.** – 3-Amino-4-phenyl-furoxan (**12**) kann in einer einzigen Operation aus dem *amphi*-Phenylglyoxim **11** hergestellt werden. Die sich dabei abspielende Reaktionsfolge lässt sich formal in folgende Schritte aufteilen (Formelschema 1):

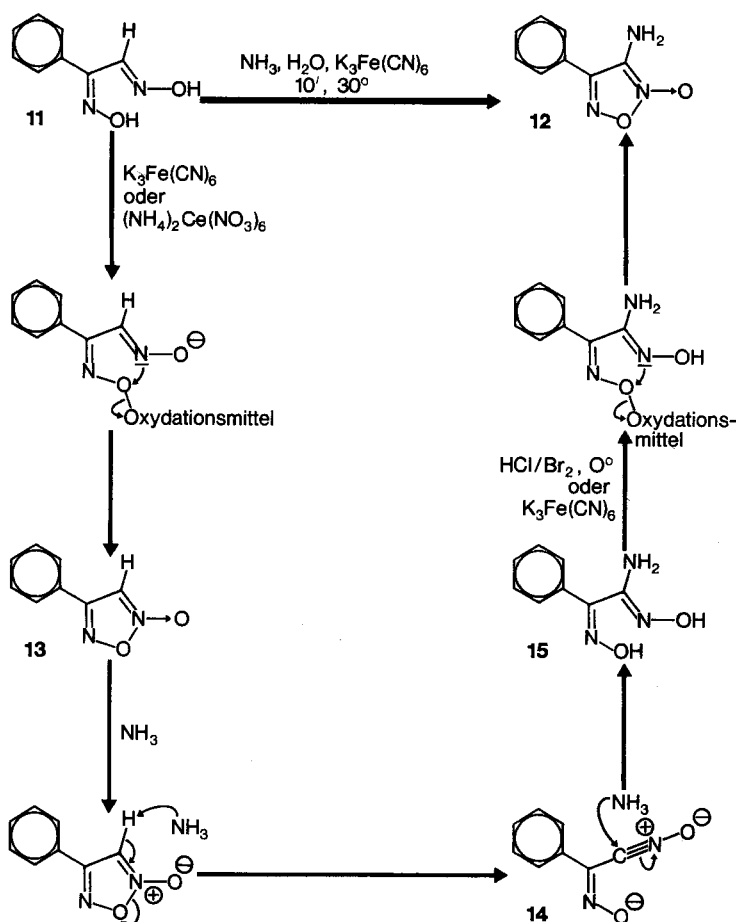
1. Das im Überschuss verwendete Ammoniak ionisiert das Glyoxim **11** und bringt es damit in wässrige Lösung.
2. Das erste Äquivalent des Oxydationsmittels oxydiert das Glyoxim-anion zum Furoxan **13**.
3. Ammoniak öffnet den Furoxanring zum Nitriloxidoxim **14**.
4. Suprafaciale  $[\sigma^2_s + \pi^4_s]$ -Cycloaddition von Ammoniak an die Nitriloxid-Gruppe von **14** liefert ausschliesslich das *amphi*-Isomere **15** des Phenyl-amino-glyoxims.
5. Das zweite Äquivalent des Oxydationsmittels cyclisiert **15** zum Endprodukt **12**.

In der Tat ermöglicht die schrittweise Durchführung der Synthese die Isolierung von 4-Phenyl-furoxan (**13**) und von *amphi*-Phenyl-aminoglyoxim (**15**) [8]. Letzteres kann auch durch Umsetzung von Benzylcyanid mit Butylnitrit und nachfolgende Anlagerung von Hydroxylamin an das so erhaltene Oximo-nitril gewonnen werden. Hierbei fällt allerdings ein Gemisch von *syn*- und *amphi*-Aminoglyoxim an, das man entweder trennen oder, unter Einbusse an Ausbeute, direkt in die Reaktion **15**  $\rightarrow$  **12** einsetzen kann.

Die Anwendungsbreite der hier beschriebenen Einschnitt-Synthese geht aus den Tabellen 1 und 2 (Reihe (B)) (S. 1888 bzw. 1889) hervor.

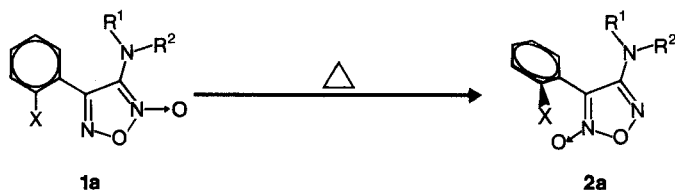
<sup>2)</sup> Kürzlich beschrieben *Walstra et al.* [3] symmetrisch substituierte Diaminofuroxane, denen jedoch die hier diskutierten Isomeriemöglichkeiten fehlen.

Formelschema 1. Synthese von 3-Amino-4-phenyl-furoxan (12)



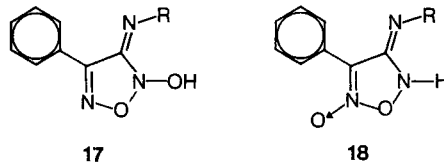
Die Umlagerung von 3-Methyl-4-phenyl-furoxanen vom Typ 3 bei  $130^\circ\text{--}140^\circ$  in ein Gemisch, das ca. 40% des 3-Phenyl-4-methyl-isomeren 4 enthält, wurde von *Mallory et al.* [7] und *Boulton et al.* [9] beschrieben. Dieselbe Isomerisierung erfolgt auch bei 3-Amino-4-phenyl-furoxanen (1), wobei allerdings folgende Unterschiede vorerst überraschen:

1. Die Umlagerung findet, je nach Substituenten, schon bei  $80^\circ$  mit messbarer Geschwindigkeit statt.



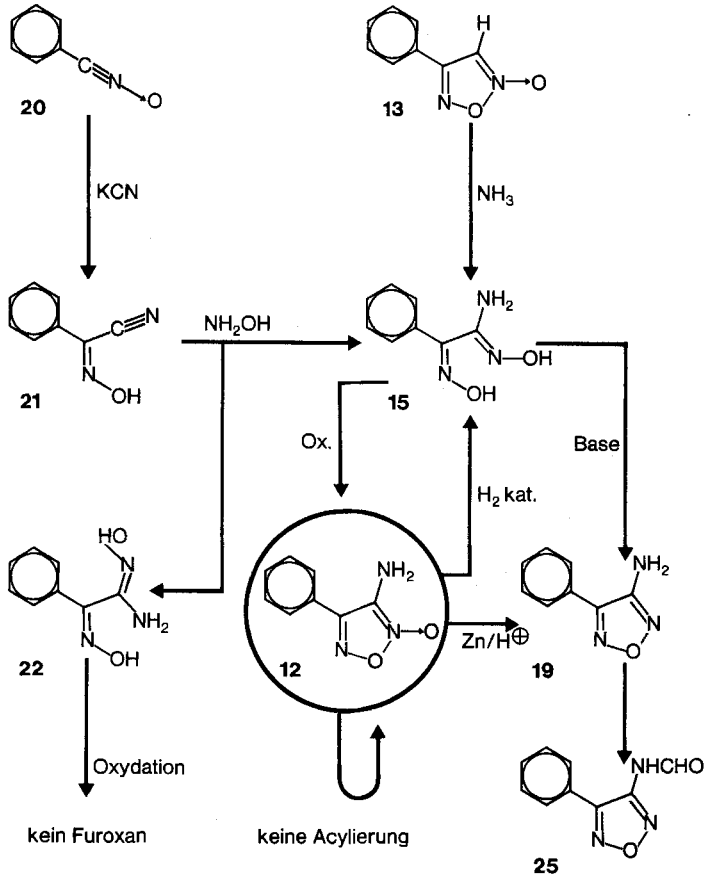
2. Das thermostabile Gleichgewicht liegt vollständig auf der Seite der 4-Amino-Isomeren (Struktur **2**), obwohl dadurch, speziell bei *ortho*-substituierten Derivaten, eine erhöhte Störung der Ringkoplanarität (Struktur **2a**) in Kauf genommen werden muss.

3. **Struktur.** – Als potentielle Strukturen der Aminofuroxane müssen, wie in der Einleitung erwähnt, vor allem **1** und **2** in Betracht gezogen werden. Im Falle von N-mono-substituierten oder N-unsubstituierten Derivaten sind auch die Protomeren **17** und **18** zu berücksichtigen.



Der Beweis für die Struktur des 3-Amino-4-phenyl-furoxans (**12**) beruht auf der Überführung in das Furazan **19** einerseits und in das Aminoglyoxim **15** andererseits,

Formelschema 2. *Strukturbeweis für 3-Amino-4-phenyl-furoxan (12)*



sowie auf der Reaktionsträgheit von **12** gegenüber Acylierungsmitteln (Formelschema 2).

Die katalytische Hydrierung von **12** führt zum *amphi*-Aminoglyoxim **15**, die Reduktion mit Zink und Säure zum Aminofurazan **19** [10]. Die Entstehung des Furazans, welches auch bei der alkalischen Cyclisierung von **15** anfällt, weist auf die 1,2,5-Oxadiazol-Struktur von **12** hin.

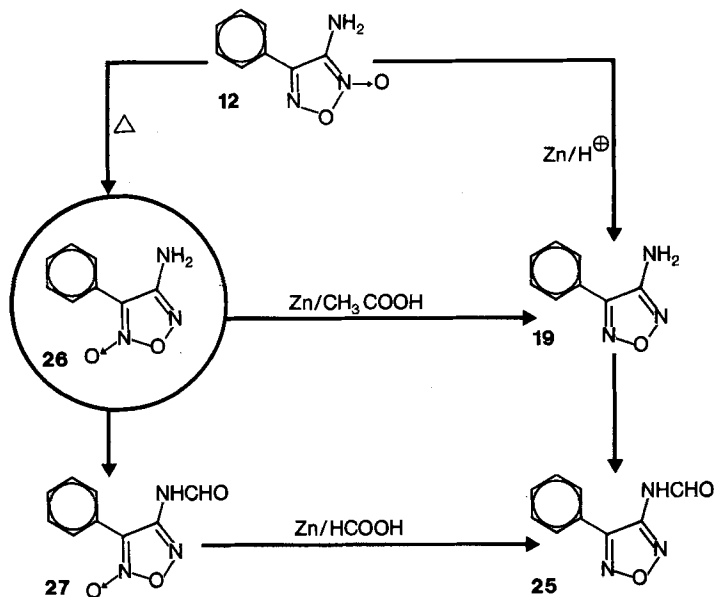
Wie oben erwähnt, geht die Geometrie des *amphi*-Isomeren **15** aus seiner Bildungsweise aus **13** hervor und stützt deshalb die vicinale Zuordnung von Aminogruppe und N-Oxid-Sauerstoff in **12**. Das Resultat des Acylierungsexperiments führt zur gleichen Schlussfolgerung: die durch den konjugativen Effekt des N-Oxid-Stickstoffatoms von Elektronen entblösste Aminogruppe von **12** ist unter Reaktionsbedingungen, unter welchen das Furazan **19** quantitativ formyliert wird, vollständig inert.

Als weiteres Argument für die *trans*-Lage der Phenyl- und der  $\alpha$ -Oxim-OH-Gruppe in **15** kann dessen Herstellung aus Benzonitriloxid (**20**) angeführt werden. Diese Reaktion kann entweder als suprafaciale  $[\sigma^2_s + \pi^2_s]$ -Cycloaddition von HCN an das Nitriloxid oder als *trans*-Addition des Cyanid-Ions an die Nitriloxid-Dreifachbindung (antarafacial,  $[\sigma^2_s + \pi^2_a]$ ) interpretiert werden. In beiden Fällen entsteht das Nitriloxim **21** mit *cis*-ständigen Nitril- und OH-Gruppen.

Bei der Anlagerung von Hydroxylamin an **21** entstehen, wie erwartet, zwei Aminoglyoxime. Die Hauptkomponente ist mit **15** identisch; das Nebenprodukt sollte daher die *syn*-Struktur **22** mit der angegebenen Konformation besitzen. In Übereinstimmung damit entstehen bei der Oxydation von **22** keine Furoxane.

Der chemische Strukturbeweis für das durch thermische Isomerisierung aus Verbindung **12** erhaltene 3-Phenyl-4-amino-furoxan (**26**) wird, wie aus dem Formelschema 3

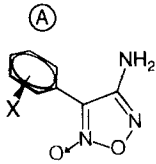
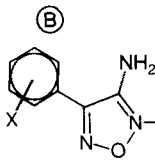
Formelschema 3. Strukturbeweis für 3-Phenyl-4-amino-furoxan (**26**)



hervorgeht, durch Reduktion zum Furazan **19** und durch Acylierung zum Formyl-derivat **27** geführt. Letztere erfolgt ohne Schwierigkeit, da in diesem Fall die N-Oxid-Gruppe keinen konjugativen Einfluss auf die Aminogruppe ausüben kann. Die Reduktion von **27** zum Formylaminofurazan **25** unter Verwendung von Zink und Ameisensäure lässt darauf schliessen, dass der heterocyclische Ring von **26** bei der Formylierung unverändert geblieben ist.

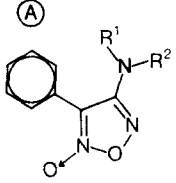
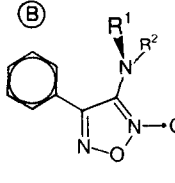
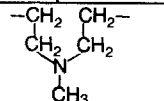
Eine Bestätigung der hier abgeleiteten Strukturzuordnung kann aus dem Einfluss von *ortho*-Substituenten auf die UV.-Absorption der beiden Phenylaminofuroxan-Isomeren gewonnen werden. Tabelle 1 zeigt, dass die Verschiebung eines Substituenten von der *para*- in die *ortho*-Stellung von 3-Phenyl-4-amino-furoxanen (Reihe (A)) einen hypsochromen Effekt von 24 bzw. 21 nm sowie eine Reduktion des Absorptionskoeffizienten mit sich bringt. Ähnliche Konsequenzen werden bei der Einführung eines dritten *ortho*-Substituenten in Diphenylderivate beobachtet [11]. Im Unterschied dazu erfahren 3-Amino-4-phenyl-furoxane (Reihe (B)) bei der gleichen Substituentenverschiebung hypsochrome Effekte von nur 7 bzw. 5 nm und keine Verminderung der Absorptionsintensität.

Tabelle 1. Einfluss von *ortho*-Substituenten X auf die UV.-Absorption von Aminophenylfuroxanen in Methanol

Substituent X		 (A)					 (B)				
ortho	para	Nr.	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\epsilon$	$\Delta\lambda_{\max}$ (p-o)	Nr.	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\epsilon$	$\Delta\lambda_{\max}$ (p-o)		
H	H	<b>26</b>	274	9500		<b>12</b>	316	4800			
H	Cl	<b>35</b>	278	12600	<b>24</b>	<b>28</b>	318	4900	<b>7</b>		
Cl	H	<b>36</b>	254	9000		<b>33</b>	311	5070			
H	CH <sub>3</sub>	<b>37</b>	278	10500	<b>21</b>	<b>29</b>	312	5100	<b>5</b>		
CH <sub>3</sub>	H	<b>38</b>	257	8800		<b>34</b>	307	5800			

Schliesslich sind für N-mono-substituierte und N-unsubstituierte Phenyl-amino-furoxane noch die Strukturen **17** bzw. **18** auszuschliessen. Auch dies kann unter anderem durch einen Vergleich der UV.-Spektren geschehen. Wie man aus Tabelle 2 sieht, ist sowohl für 3-Amino-4-phenyl- als auch für 3-Phenyl-4-amino-furoxane die Lage des Absorptionsmaximums vom Grad der Substitution der Aminogruppe unabhängig. Es scheint daher unwahrscheinlich, dass die  $\pi$ -Elektronen-Struktur beim Übergang von N-mono- zu N-disubstituierten Derivaten eine Änderung erfährt. Die Abschwächung der Absorptionsintensität bei N-Disubstitution in der 3-Amino-4-phenyl-Reihe (B) dürfte auf die erhöhte Verdrillung der C-N-Bindung zurückzuführen sein.

Tabelle 2. Einfluss der N-Substitution auf die UV.-Absorption von Aminphenylfuroxanen in Methanol

Substituent		 (A)			 (B)		
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Nr.	λ max. (nm)	ε	Nr.	λ max. (nm)	ε
H	H	26	274	9500	12	316	4800
H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	39	274	9800	32	316	4200
-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	40	272	9100	30	318	2700
		41	274	9000	31	314	2400

### Experimenteller Teil<sup>8)</sup>

*Allgemeines:* Die elementaranalytischen Werte für C, H, N und Halogene der beschriebenen Verbindungen lagen innerhalb der  $\pm 0,30\%$  Fehlergrenze. UV.-Spektren wurden in Methanol und IR.-Spektren in KBr aufgenommen. Für NMR.-Messungen bei 60 oder 100 MHz diente Tetramethylsilan als interner Standard und Nullpunkt der  $\delta$ -Skala in ppm. *S* = Singulett, *D* = Dublett, *M* = Multiplett, *a* = austauschbar mit D<sub>2</sub>O.

Identitätsbeweise basieren auf den obenerwähnten Spektren sowie auf Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogrammen (Kieselgel, meist Toluol-Essigester 3:1).

1. *amphi-Phenylglyoxim (11)*. Eine Lösung von 14,9 g (100 mMol) Phenylglyoxal-aldoxim, Smp. 124–126° in 150 ml Methanol wurde mit einer Lösung von 7,7 g (110 mMol) Hydroxylamin-HCl und 15 g (110 mMol) Na-Acetat·3 H<sub>2</sub>O in 50 ml Wasser versetzt. Nach 24 Std. Stehen bei ca. 25° wurde das Methanol bei 40° im Vakuum entfernt, wobei das Glyoxim als Isomergemisch ausfiel. Es wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Rückstand wurde in 75 ml siedendem Essigester gelöst und heiss mit 75 ml Chloroform versetzt. Nach 15 Std. bei ca. 25° wurden die Kristalle abfiltriert, mit Chloroform gewaschen und getrocknet: 7,4 g (45% d. Th.) **11** vom Smp. 172–174.  $\delta$  in (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO: 11,84/1 *S*, *a* (N–OH); 11,82/1 *S*, *a* (N–OH); 8,25/1 *S* (CH); 7,45/5 *M* (Ar).

2. *3-Amino-4-phenyl-furoxan (12)*. Zu einer Lösung von 1,64 g (10 mMol) *amphi*-Phenylglyoxim (**11**) in 16,4 ml konz. wässrigem Ammoniak und 16,4 ml Wasser wurde unter Rühren und Kühlen eine Lösung von 13,2 g (40 mMol) Kaliumferricyanid in 100 ml Wasser bei 10–20° getropft. Der dabei entstehende gelbe Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> wurde das Furoxan bei 40° in Essigester gelöst und die Lösung bis zur beginnenden Kristallisation mit Cyclohexan versetzt. Abkühlen auf 0°, Abfiltrieren und Waschen mit wenig eiskaltem Chloroform gab 900 mg (50%) **12** in farblosen Kristallen vom Smp. 148–150°.  $\delta$  in (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO: 7,65/5 *M* (Ar); 5,94/2 *S*, *a*, breit (NH<sub>2</sub>).

Analog wurden hergestellt:

<sup>8)</sup> Die mikroanalytischen Daten verdanken wir Herrn Dr. *H. Wagner*, die Spektren Herrn Dr. *H. Fritz*.

a) Aus einem Isomerengemisch von 24 g (121 mMol) *p*-Chlorphenyl-glyoxim 6,9 g (27%) *3*-Amino-4-*p*-Chlorphenyl-furoxan (**28**) vom Smp. 140–142° (aus Essigester-Cyclohexan).  $\delta$  in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ : 7,75/4 *M* (Ar); 6,02/2 *S*, *a*, breit ( $\text{NH}_2$ ).

b) Aus 17,8 g (0,1 Mol) Isomerengemisch des *p*-Tolylglyoxims 4,4 g (23%) *3*-Amino-4-*p*-tolyl-furoxan (**29**) vom Smp. 125–128° (aus Chloroform-Pentan).  $\delta$  in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ : 7,72, 7,38/4 *M* (Ar); 5,97/2 *S*, *a*, breit ( $\text{NH}_2$ ); 2,40/3 *S* ( $\text{CH}_3$ ).

3. *3*-Dimethylamino-4-phenyl-furoxan (**30**). Zu einer Lösung von 8,2 g (50 mMol) *amphi*-Phenylglyoxim (**11**) in 82 ml 40-proz. wässrigem Dimethylamin und 82 ml Wasser wurde unter Rühren und Köhlen bei 5–15° eine Lösung von 66 g (200 mMol) Kaliumferricyanid in 400 ml Wasser getropft. Zuerst fiel ein gelbes Öl aus, das gegen Ende des Zutropfens erstarrte. Es wurde abfiltriert und in 500 ml Hexan gelöst. Die Lösung wurde mit Wasser neutral gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und vom Lösungsmittel bei 30° im Vakuum befreit. Der Rückstand ergab aus 200 ml Pentan 4,1 g (40%) **30** vom Smp. 66–68°.  $\delta$  in  $\text{CDCl}_3$ : 7,88/2 *M* (Ar); 7,48/3 *M* (Ar); 2,83/6 *S* ( $2\text{CH}_3$ ).

4. *3*-(*N*-Methyl-piperazino)-4-phenyl-furoxan (**31**). Zu einer Lösung von 3,3 g (20 mMol) *amphi*-Phenylglyoxim (**11**) in 100 ml Wasser und 20 ml 1*N* NaOH wurde nach Zugabe von 12 g (120 mMol) *N*-Methylpiperazin unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 33 g (100 mMol) Kaliumferricyanid in 150 ml Wasser bei 5–15° getropft. Der gelbe Niederschlag wurde abfiltriert und mehrmals mit Wasser gewaschen. Darauf wurde das Rohprodukt in 100 ml eiskaltem Wasser und 20 ml 2*N* Salzsäure gelöst, die erhaltene trübe Lösung durch Filtration mit Kohle geklärt und schliesslich mit wässrigem Ammoniak versetzt. Der dabei entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet: 3,7 g (71%) **31** vom Smp. 117–118° (Zers.).  $\delta$  in  $\text{CDCl}_3$ : 7,95/2 *M* (Ar); 7,55/3 *M* (Ar); 3,25/4 *M* ( $2\text{CH}_2$ ); 2,52/4 *M* ( $2\text{CH}_2$ ); 3,33/3 *S* ( $\text{CH}_3$ ).

Das Hydrochlorid zersetzt sich bei 167°.

5. *amphi*-1-Phenyl-2-äthylenimino-glyoxim. Eine Lösung von 8,2 g (50 mMol) Phenylglyoxim (**11**) in 82 ml eiskaltem Äthylenimin wurde unter Rühren zu einer Lösung von 35 g (106 mMol) Kaliumferricyanid in 200 ml Wasser und ca. 300 g Eis gegossen. Aus der anfangs leicht trüben Lösung fiel nach einiger Zeit ein Niederschlag aus, der nach 1 Std. Rühren bei 0° abfiltriert und mit kaltem Wasser gewaschen wurde. Das Rohprodukt wurde in 200 ml Eiswasser aufgeschlämmt, 30 Min. gerührt, dann abfiltriert und bei max. 40° aus Alkohol-Wasser umkristallisiert: 4,0 g (38%) *amphi*-1-Phenyl-2-äthylenimino-glyoxim vom Smp. 153° (Zers.).  $\delta$  in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ : 11,55/1 *S*, *a*, breit (*N*-OH); 10,35/1 *S*, *a*, breit (*N*-OH); ca. 7,50/5 *M* (Ar); 2,14/4 *S* ( $2\text{CH}_2$ ).

6. *3*-( $\beta$ -Chloräthylamino)-4-phenyl-furoxan (**32**). Eine Suspension von 2,05 g (10 mMol) *amphi*-1-Phenyl-2-äthylenimino-glyoxim in 40 ml konz. Salzsäure wurde 30 Min. bei 0–5° gerührt und darauf mit 100 g Eis, 100 ml Wasser und 20 ml Chloroform versetzt. Unter kräftigem Rühren wurde eine Lösung von 1,6 g (10 mMol) Brom in 20 ml konz. Salzsäure zugetropft. Nach 15 Min. Rühren bei 0° wurde zweimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte wurden mit stark verdünnter  $\text{NaHSO}_3$ -Lösung entfärbt, mit Wasser neutral gewaschen, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und schliesslich bei 30° im Vakuum eingedampft. Der farblose ölige Rückstand erstarrte beim Köhlen. Kristallisation aus Benzol-Pentan bei 40° lieferte 1,6 g (67%) **32** vom Smp. 97 bis 99°.  $\delta$  in  $\text{CDCl}_3$ : 7,67/5 *M* (Ar); 4,12/1 *S*, *a*, breit (NH); 3,62/4 *D* ( $2\text{CH}_2$ ).

7. *4*-Phenyl-furoxan (**13**). Zu einer Lösung von 1,64 g (10 mMol) *amphi*-Phenylglyoxim (**11**) in 40 ml 90-proz. Essigsäure wurde unter Rühren bei 5–10° innerhalb 10 Min. eine Lösung von 11 g (20 mMol) Ammoniumcarnitrat in 10 ml Wasser getropft. Nach weiteren 5 Min. wurde mit 100 ml Eiswasser verdünnt. Der gelbe Niederschlag wurde abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen, über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet und aus Benzol-Cyclohexan bei 40° umkristallisiert: 550 mg (34%) **13** in hellgelben Kristallen vom Smp. 105–108°.  $\delta$  in  $\text{CDCl}_3$ : 7,6/5 *M* (Ar); 7,31/1 *S* (H).

8.  *$\alpha$* -Oximino-benzylcyanid (**21**). – a) Über Benzonitriloxid (**20**): Eine Lösung von 15,5 g (0,1 Mol), frisch hergestelltem Benzhydroxamsäurechlorid in 200 ml eiskaltem Äther wurde unter Rühren und Eiskühlung bei 0–5° zu 13 g (0,2 Mol) Kaliumcyanid in 260 ml Wasser getropft. Ansäuern der wässrigen Phase, Extraktion mit Äther, Eindampfen und Kristallisation des so erhaltenen Rückstandes aus Benzol lieferte 3,6 g (25%) **21**, Smp. 127–130°.  $\delta$  in  $\text{CDCl}_3$ : 12,25/1 *S*, *a* (*N*-OH); 7,4/3 *M* (Ar); 7,75/2 *M* (Ar).

b) Aus Benzylcyanid: Zu einer Lösung von 11,5 g (0,5 Mol) Natrium in 500 ml Äthanol wurde unter Rühren bei 0° ein Gemisch von 58,5 g (0,5 Mol) Benzylcyanid und 44,5 g (0,5 Mol) Isopropyl-nitrit getropft. Nach 18 Std. bei 0° wurde der Niederschlag abfiltriert, mit Äther gewaschen und in 150 ml Eiswasser gelöst. Aufarbeitung wie unter a) gab 41,6 g (57%) **21** vom Smp. 127–130°.



9. *amphi-1-Phenyl-2-aminoglyoxim (15)*. – a) *Aus  $\alpha$ -Oximino-benzylcyanid (21)*: Zu einer Lösung von 10,5 g (150 mMol) Hydroxylamin·HCl und 12,6 g (150 mMol) NaHCO<sub>3</sub> in 100 ml Wasser wurde eine Lösung von 17,5 g (120 mMol)  $\alpha$ -Oximino-benzylcyanid (21) in 300 ml Methanol gegeben. Das Gemisch wurde 20 Std. zum Rückfluss erhitzt und darauf im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde in 500 ml Essigester aufgenommen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und schliesslich mit 250 ml warmem Chloroform versetzt. Abkühlen auf 25°, Filtration und Nachwaschen mit kaltem Chloroform führte zu einem Gemisch von 15 und 22. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Dioxan-Chloroform 3:1 wurden 13,5 g (63%) der reinen *amphi*-Form 15 vom Smp. 152–155° erhalten.  $\delta$  in (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO: 11,53/1 S, a, breit (N–OH); 9,47/1 S, a, breit (N–OH); 7,4/5 M (Ar); 5,64/2 S, a, breit (NH<sub>2</sub>).

b) *Aus 3-Amino-4-phenyl-furoxan (12)*: 177 mg (1 mMol) 12 und 50 mg 10-proz. Palladiumkohle wurden in 50 ml abs. Dioxan bei 20° und Normaldruck hydriert, wobei innerhalb von 3 Std. 95% der berechneten Menge Wasserstoff aufgenommen wurden. Abfiltrieren des Katalysators, Eindampfen und Auskochen des so erhaltenen Rückstandes mit 10 ml Chloroform lieferte 150 mg (83%) 15 vom Smp. 152–154°.

c) *Aus 4-Phenylfuroxan (13)*: Eine eiskalte Lösung von 160 mg (1 mMol) 13 in 20 ml abs. Äther wurde unter Rühren mit 0,2 ml (ca. 3 mMol) konz. Ammoniak versetzt. Nach 2 Std. bei 20° wurde das Gemisch eingedampft. Umkristallisieren des Rückstandes aus Dioxan-Chloroform gab 130 mg (80%) 15 vom Smp. 152–154°.

Nach Methode 9a wurden auch zwei weitere Aminoglyoxime hergestellt:

*amphi-1-(o-Chlorphenyl)-2-amino-glyoxim* vom Smp. 147–150° (nach Auskochen mit Chloroform) in 70% Ausbeute.  $\delta$  in (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO: 12,17/1 S, a (N–OH); 10,00/1 S, a (N–OH); 7,30/4 M (Ar); 5,97/2 S, a, breit (NH<sub>2</sub>).

*amphi-1-(m-Trifluormethyl-phenyl)-2-amino-glyoxim* vom Smp. 127–129° (aus Chloroform) in 30% Ausbeute.  $\delta$  in (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO: 11,95/1 S, a (N–OH); 9,60/1 S, a (N–OH); 7,80/4 M (Ar); 5,90/2 S, a, breit (NH<sub>2</sub>).

10. *3-Amino-4-phenyl-furoxan (12) aus dem Aminoglyoxim 15*. 17,9 (100 mMol) *amphi-1-Phenyl-2-amino-glyoxim (15)* wurden in 500 ml eiskaltem Wasser aufgeschlämmt und unter Rühren durch Zugabe von 75 ml 2N Salzsäure in Lösung gebracht. Bei 0–5° wurde dann eine Lösung von 16 g (100 mMol) Brom in 100 ml konz. Salzsäure zutropft, wobei das Furoxan sofort ausfiel. Nach beendetem Zutropfen wurde filtriert, mit Wasser gewaschen, dreimal mit je 100 ml Benzol aufgeschlämmt, wiederum filtriert und schliesslich getrocknet: 14,5 g (82%) 12 vom Smp. 146–149°.

Analog wurden folgende Furoxane hergestellt:

a) *Aus amphi-1-(o-Chlorphenyl)-2-amino-glyoxim* durch Oxydation mit Bromwasser in verdünnter Schwefelsäure das *3-Amino-4-(o-chlorphenyl)-furoxan (33)* vom Smp. 112–114° (aus Methylchlorid-Cyclohexan) in 55% Ausbeute.  $\delta$  in (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO: 7,65/4 M (Ar); 6,03/2 S, a, breit (NH<sub>2</sub>).

b) *Aus amphi-1-(m-Trifluormethyl-phenyl)-2-aminoglyoxim* durch Oxydation mit Kaliumferricyanid in verdünnter ammoniakalischer Lösung das *3-Amino-4-(m-trifluormethyl-phenyl)-furoxan* vom Smp. 80–83° (aus Benzol-Cyclohexan bei 40°) in 55% Ausbeute.  $\delta$  in (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO: 8,00/4 M (Ar); 6,13/2 S, a, breit (NH<sub>2</sub>).

c) *Aus einem Isomerengemisch von 1-o-Tolyl-2-aminoglyoximen* durch Oxydation mit Bromwasser in verdünnter Schwefelsäure das *3-Amino-4-(o-tolyl)-furoxan (34)* vom Smp. 118–120° (nach Aufschlännen mit CCl<sub>4</sub>) in 30% Ausbeute.  $\delta$  in (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO: 7,42/4 M (Ar); 5,92/2 S, a breit (NH<sub>2</sub>); 2,33/3 S (CH<sub>3</sub>).

11. *3-Amino-4-phenyl-furazan (19)*. – a) *Aus dem Glyoxim 15*: Eine Lösung von 1,79 g (10 mMol) *amphi-1-Phenyl-2-amino-glyoxim (15)* in 20 ml 2N Natronlauge wurde 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Die ausgeschiedenen Öltropfen erstarrten beim Abkühlen. Filtration, Nachwaschen mit Wasser und Kristallisation aus Wasser ergab 1,2 g (75%) 19 vom Smp. 96–97°.  $\delta$  in (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO: 7,8/5 M (Ar); 6,25/2 S, a, breit (NH<sub>2</sub>).

b) *Aus 3-Phenyl-4-amino-furoxan (26)*: 350 mg (2 mMol) 3-Phenyl-4-amino-furoxan und 650 mg (10 mMol) Zinkstaub wurden 17 Std. bei 25–30° in 30 ml Dioxan-Eisessig 1:1 gerührt. Danach wurde abfiltriert, mit Dioxan nachgewaschen und im Vakuum eingedampft. Bei Zugabe von Benzol zum Rückstand trat Kristallisation ein. Umkristallisieren aus Benzol ergab 160 mg (50%) 19 vom Smp. 96–97°.

c) *Aus 3-Amino-4-phenyl-furoxan (12)*: Die unter b) beschriebene Methode lieferte aus 350 mg 12 175 mg (55%) 19 vom Smp. 96–97°.

12. *3-Formylamino-4-phenyl-furazan* (**25**). Im gemischten Anhydrid aus 2 ml wasserfreier Ameisensäure und 2 ml Acetanhydrid wurden 322 mg (2 mMol) 3-Amino-4-phenyl-furazan (**19**) 5 Std. bei 25° gerührt. Bei der Zugabe von 30 ml Eiswasser entstanden farblose Kristalle, welche abgessaugt, mit Wasser gewaschen und über KOH getrocknet wurden: 320 mg (84%) **25** vom Smp. 150 bis 152°.  $\delta$  in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ : 11,01 *S*, *a*, breit (NH); 8,6/1 *S* (CHO); 7,75/5 *M* (Ar).

13. *3-Phenyl-4-amino-furoxan* (**26**). Eine Lösung von 1,77 g (10 mMol) 3-Amino-4-phenyl-furoxan (**12**) in 35 ml Toluol wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen kristallisierten 1,4 g (79%) **26** vom Smp. 137–139°.  $\delta$  in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ : 7,6/5 *M* (Ar); 6,35/2 *S*, *a*, breit (NH<sub>2</sub>). Analog wurden folgende 4-Aminofuroxane hergestellt:

a) *3-p-Chlorphenyl-4-amino-furoxan* (**35**) vom Smp. 165–167°.  $\delta$  in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ : 7,75/5 *M* (Ar); 6,38/2 *S*, *a*, breit (NH<sub>2</sub>).

b) *3-o-Chlorphenyl-4-amino-furoxan* (**36**) vom Smp. 117–120° (aus Toluol-Cyclohexan).  $\delta$  in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ : 7,65/*M* (Ar); 6,31/2 *S*, *a*, breit (NH<sub>2</sub>).

c) *3-p-Tolyl-4-amino-furoxan* (**37**) vom Smp. 175–178°.  $\delta$  in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ : 7,75, 7,38/4 *M* (Ar); 6,30/2 *S*, *a*, breit (NH<sub>2</sub>); 2,40/3 *S* (CH<sub>3</sub>).

d) *3-o-Tolyl-4-amino-furoxan* (**38**) vom Smp. 108–110° (aus Toluol-CCl<sub>4</sub>).  $\delta$  in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ : 7,4/4 *M* (Ar); 6,2/2 *S*, *a*, breit (NH<sub>2</sub>); 2,23/3 *S* (CH<sub>3</sub>).

e) *3-m-Trifluormethylphenyl-4-amino-furoxan* vom Smp. 148–150° (aus Toluol-CCl<sub>4</sub>).  $\delta$  in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ : 8,0/4 *M* (Ar); 6,47/2 *S*, *a*, breit (NH<sub>2</sub>).

f) *3-Phenyl-4-( $\beta$ -chloräthylamino)-furoxan* (**39**) vom Smp. 113–115° (aus Benzol-Cyclohexan).  $\delta$  in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ : 7,65/5 *M* (Ar); 4,65/1 *M* (NH); 3,8/4 *M* (2CH<sub>2</sub>).

g) *3-Phenyl-4-dimethylamino-furoxan* (**40**) vom Smp. 56–57° (aus Pentan).  $\delta$  in CDCl<sub>3</sub>: 7,63/5 *M* (Ar); 2,79/6 *S* (CH<sub>3</sub>).

h) *3-Phenyl-4-(4-Methyl-1-piperazinyl)-furoxan* (**41**) vom Smp. 128–130° (aus Benzol-Pentan).  $\delta$  in CDCl<sub>3</sub>: 7,83/2 *M* (Ar); 7,50/3 *M* (Ar); 3,20/4 *M* (2CH<sub>2</sub>); 2,50/4 *M* (2CH<sub>2</sub>); 2,33/3 *S* (CH<sub>2</sub>).

14. *3-Phenyl-4-formylamino-furoxan* (**27**). Im gemischten Anhydrid aus 75 ml wasserfreier Ameisensäure und 75 ml Acetanhydrid wurden unter Rühren 11 g (62 mMol) 3-Phenyl-4-amino-furoxan (**26**) gelöst. Nach 1 Std. bei 25° wurde das Gemisch auf 500 ml Wasser gegossen, wobei farblose Kristalle ausfielen. Letztere wurden abfiltriert, mit Wasser neutral gewaschen und über KOH getrocknet: 11,5 g (90%) **27** vom Smp. 153–155°.  $\delta$  in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ : 11,1/1 *S*, *a*, breit (NH); 9,55/1 *S* (CHO); 7,7/5 *M* (Ar).

Analog wurde das *3-o-Tolyl-4-formylamino-furoxan* vom Smp. 124–126° hergestellt.  $\delta$  in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ : 11,05/1 *S*, *a*, breit (NH); 9,45/1 *S* (CHO); 7,45/4 *M* (Ar); 2,25/3 *S* (CH<sub>3</sub>).

Nach Behandlung von 1,1 g (62 mMol) 3-Amino-4-phenyl-furoxan (**12**) unter den obigen Bedingungen wurden 1,0 g (90%) unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

15. *3-Formylamino-4-phenyl-furazan* (**25**) aus *3-Phenyl-4-formylamino-furoxan* (**27**). 410 mg (2,15 mMol) 3-Phenyl-4-formylamino-furoxan (**27**) und 650 mg (10 mMol) Zinkstaub wurden 5 Std. in 20 ml wasserfreier Ameisensäure bei 75–80° gerührt. Darauf wurde heiss abfiltriert, mit Ameisensäure nachgewaschen und im Vakuum eingedampft. Nach zweimaligem Zusetzen und Abdampfen von Toluol wurde mit 25 ml Benzol ausgekocht und filtriert. Zugabe von Pentan zum Filtrat ergab 150 mg (40%) 3-Formylamino-4-phenyl-furazan (**25**) vom Smp. 149–151°.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Wieland, Liebigs Ann. Chem. 328, 252 (1903).
- [2] A. Vianello, Gazz. chim. ital. 58, 328 (1928).
- [3] P. Walstra, W. P. Trompen & J. Th. Hackmann, Rec. Trav. chim. Pay-Bas 87, 452 (1968).
- [4] M. Calleri, Ch. Ferraris & D. Viterbo, Tetrahedron Letters 1967, 4549.
- [5] A. Kekulé, Liebigs Ann. Chem. 105, 279 (1858).
- [6] J. V. R. Kaufmann & J. P. Picard, Chem. Rev. 59, 429 (1959).
- [7] F. B. Mallory & A. Cammarata, J. Amer. chem. Soc. 88, 61 (1966).
- [8] H. Wieland & L. Semper, Liebigs Ann. Chem. 358, 36 (1908).
- [9] A. J. Boulton, P. Hadjimihalakis, A. R. Katritzky & A. Majid Hamid, J. chem. Soc. 1969, 1901.
- [10] G. Ponzio & L. Avogadro, Gazz. chim. ital. 53, 318 (1923).
- [11] A. H. Bilbo & G. M. Wyman, J. Amer. chem. Soc. 75, 5312 (1953).