

182. Walter Ried und Heinz Gutjahr: Über substituierte 6-Amino-benzisoxazole und ihre Umwandlung in Abkömmlinge des 4-Amino-salicylsäure-nitrils (PAS-Nitril)* **)

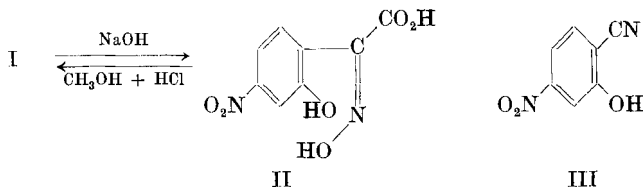
[Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt/Main]
(Eingegangen am 26. Mai 1953)

Es wird die Synthese des 6-Amino-benzisoxazol-carbonsäure-(3)-methylesters und einiger Derivate mitgeteilt. Durch Aufspaltung des Isoxazol-Ringes werden die erhaltenen Verbindungen in Abkömmlinge des 4-Amino-salicylsäure-nitrils (PAS-Nitril) übergeführt.

Bei der Einwirkung von Isoamylnitrit und Natriummethylat auf 2,4-Dinitro-phenylessigester in Methylalkohol erfolgt Ringschluß zum 6-Nitro-benzisoxazol-carbonsäure-(3)-methylester (I), wie W. Borsche¹⁾ gezeigt hat.



Gegen Natronlauge ist der Benzisoxazol-Ring unbeständig. Er wird zur 4-Nitro-2-oxy-phenyl-glyoximsäure (II) aufgespalten, die mit methanolischer Salzsäure wieder in das Ausgangsprodukt zurückverwandelt werden kann.



Die freie 4-Nitro-2-oxy-phenyl-glyoximsäure verliert beim Erhitzen Kohlendioxyd und Wasser. Sie wandelt sich dabei jedoch nicht in den Grundkörper, das 6-Nitro-benzisoxazol, um, sondern in das isomere 4-Nitro-salicylsäure-nitril (III).

Bei der Einwirkung von naszierendem Wasserstoff (aus Zinn und Salzsäure) auf 6-Nitro-benzisoxazol-carbonsäure-(3)-methylester (I), erhielt W. Borsche 4-Amino-salicylsäure-nitril, das zur 4-Amino-salicylsäure (PAS) verseift werden kann.

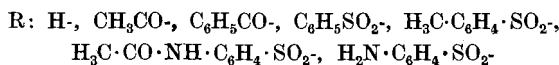
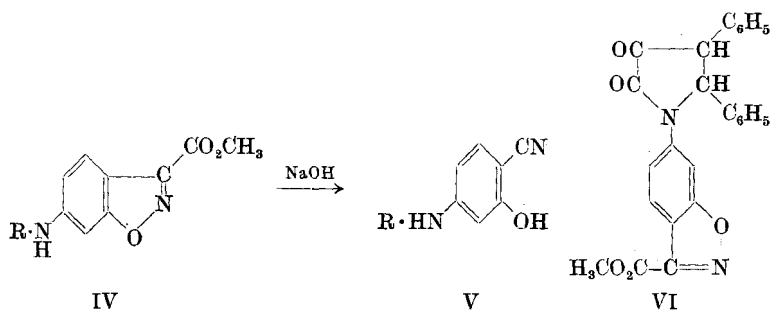
Gegen katalytisch erregten Wasserstoff ist der Benzisoxazol-Ring nach unseren Erfahrungen beständig. Unter Verwendung von Raney-Nickel als Katalysator läßt sich die Nitrogruppe glatt reduzieren. Den erhaltenen 6-Amino-benzisoxazol-carbonsäure-(3)-methylester (IV; $\text{R}=\text{H}$) haben wir in eine Anzahl neuer Verbindungen umwandeln können.

*) Herrn Prof. Dr. Ernst Weitz in dankbarer Verehrung zum 70. Geburtstag gewidmet. **) H. Gutjahr, Diplomarbeit Frankfurt/Main, 1951.

¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 1310 [1909].

Die in der Aminogruppe acylierten Verbindungen können in 5-Stellung nitriert oder durch Halogen substituiert werden. Die Aminogruppe läßt sich diazotieren und zu gut kristallisierenden Farbstoffen kuppeln. Die entstehenden Stoffe lassen sich mit Natronlauge in substituierte 4-Amino-salicylsäure-nitrile (V) überführen.

Bei der Umsetzung von 6-Amino-benzisoxazol-carbonsäure-(3)-methylester mit Phenyl-brenztraubensäure und Benzaldehyd nach Art einer Döbnerschen Cinchoninsäure-Synthese²⁾ wird als Hauptprodukt 4.5-Dioxo-2.3-diphenyl-1-[3-carbomethoxy-benzisoxazolyl-(6)]-pyrrolidin (VI) erhalten. Die Konstitution ergibt sich aus dem Verhalten der Verbindung gegen Soda-Lösung und verd. Alkali-Lösungen, in denen sie unlöslich ist. Außerdem läßt sich eine Acetyl-Verbindung herstellen, was beim Vorliegen einer Cinchoninsäure nicht möglich sein dürfte.



Wir haben diese Versuche durchgeführt, um zu Abkömmlingen der in der Chemotherapie der Tuberkulose bedeutungsvollen 4-Amino-salicylsäure zu gelangen, die auf direktem Wege aus dieser nicht ohne weiteres erhältlich sind. Man kann nämlich, solange der Isoxazol-Ring noch geschlossen ist, an der Aminogruppe Veränderungen vornehmen, ohne daß gleichzeitig an der Oxygruppe Reaktion eintritt. Durch nachträgliche Öffnung des Isoxazol-Ringes gelangt man zu Derivaten der 4-Amino-salicylsäure, bei denen die Oxygruppe frei vorliegt, was für einen therapeutischen Effekt von ausschlaggebender Bedeutung ist. Unter den dargestellten Verbindungen erscheint das 4-Sulfanilamino-salicylsäure-nitril besonders interessant. In ihm ist das Sulfonamid Prontalbin mit dem PAS-Nitril kombiniert. Die Verseifung der Nitrilgruppe gelang uns in diesen Verbindungen nicht, ohne daß gleichzeitig der Sulfonamid-Rest abgespalten wurde. Die Untersuchung der neuen Sulfonamide auf ihre chemotherapeutische Wirksamkeit³⁾ ergab im Tierversuch keine wesentlichen Effekte

²⁾ W. Borsche, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 3884 [1908], 42, 4072 [1909]; O. Döbner, Liebigs Ann. Chem. 242, 265 [1887].

³⁾ Die Untersuchungen auf die chemotherapeutische Verwendbarkeit wurden von Hrn. Dr. R. Fußgänger, Farbwerke Höchst, durchgeführt. Ihm und Hrn. Prof. Dr. G. Ehrhart, Farbwerke Höchst, danken wir herzlich für die freundliche Unterstützung.

im Vergleich zu den bekannten Sulfonamiden. Auch hinsichtlich der Tuberkulose-Wirksamkeit sind die Stoffe nicht mit der unsubstituierten *p*-Amino-salicylsäure zu vergleichen.

Für die Ausführung der Analysen danken wir Frau H. Spietschka.

Beschreibung der Versuche

6-Amino-benzisoxazol-carbonsäure-(3)-methylester (IV; R=H): 2.2 g (0.01 Mol) 6-Nitro-benzisoxazol-carbonsäure-(3)-methylester (I) werden in 100 ccm Essigester warm gelöst und mit Raney-Nickel als Katalysator hydriert. Die Hydrierung ist nach Aufnahme von 720 ccm Wasserstoff innerhalb von 2 Stdn. beendet. Das entstandene Amin ist sauerstoffempfindlich und färbt sich beim Stehen an der Luft bald rot. Es wird am besten nach Absaugen des Katalysators sofort aus seiner Essigester-Lösung durch Einleiten von Chlorwasserstoff als Hydrochlorid gefällt. Nach einigem Stehen nutschet man das gelblich gefärbte Hydrochlorid ab und wäscht mit Äther nach. Ausb. 2 g (87% d.Th.). Durch Verreiben des Hydrochlorids mit wäßr. Natriumacetat-Lösung erhält man das freie Amin. Es läßt sich aus Eisessig sowie aus Benzin und Alkohol umkristallisieren. Blaß orangefelbe Kristalle vom Schmp. 202° (Zers.).

$C_9H_9O_3N_2$ (192.2) Ber. N 14.58 Gef. N 14.70

Acetyl-Derivat (IV; R=CH₃CO-): 2.3 g des Hydrochlorids werden in 20 ccm Pyridin gelöst und mit 1 g Acetylchlorid versetzt. Nach einigem Stehenlassen gießt man in verd. Essigsäure. Der ausfallende Niederschlag wird aus verd. Alkohol umkristallisiert; farblose Nadeln vom Schmp. 208°.

$C_{11}H_{10}O_4N_2$ (234.2) Ber. C 56.41 H 4.30 N 11.96 CH₃CO 18.37
Gef. C 56.42 H 4.57 N 11.94 CH₃CO 18.80

Benzoyl-Derivat (IV; R=C₆H₅CO-): 2.3 g des Hydrochlorids werden in 20 ccm Pyridin gelöst und mit 3 ccm Benzoylchlorid versetzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie üblich; aus Eisessig schwach gelbliche Nadelchen vom Schmp. 206°.

$C_{16}H_{12}O_4N_2$ (296.3) Ber. N 9.46 Gef. N 9.48

6-Dimethylaminoazo-benzisoxazol-carbonsäure-(3)-methylester: 2 g 6-Amino-benzisoxazol-carbonsäure-(3)-methylester werden in 20 ccm Eisessig gelöst und unter Eiskühlung durch langsames Zutropfen von 1.2 g Isoamylnitrit diazotiert. Die Lösung läßt man 15 Min. unter Kühlung stehen und setzt dann auf einmal 1.3 g Dimethylanilin, in 5 ccm Eisessig gelöst, unter Umrühren zu. Nach 4stdg. Stehen bei Zimmertemperatur saugt man den roten Niederschlag ab und kristallisiert aus Eisessig mehrmals um. Tiefrote glänzende Kristalle vom Schmp. 210°; Ausb. 3 g (92% d.Th.).

$C_{17}H_{16}O_3N_4$ (324.3) Ber. N 17.28 Gef. N 17.32

6-[Benzolsulfonamino]-benzisoxazol-carbonsäure-(3)-methylester (IV; R=C₆H₅·SO₂-): 10 g 6-Amino-benzisoxazol-carbonsäure-(3)-methylester werden in 45 ccm Pyridin gelöst und 10 g Benzolsulfochlorid zugegeben. Man erwärmt das Reaktionsgemisch noch 30 Min. auf dem Wasserbad und läßt dann erkalten. Die Lösung wird in verd. Essigsäure gegossen und der ausgeschiedene Niederschlag aus Alkohol, gegebenenfalls unter Zusatz von etwas Tierkohle, umkristallisiert. Blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 188°; Ausb. 13 g (78% d.Th.).

$C_{15}H_{12}O_5N_2S$ (332.3) Ber. N 8.43 Gef. N 8.43

6-[*p*-Toluolsulfonamino]-benzisoxazol-carbonsäure-(3)-methylester (IV; R=H₃C·C₆H₄·SO₂-): 2 g 6-Amino-benzisoxazol-carbonsäure-(3)-methylester werden in 20 ccm Pyridin gelöst und dann 2 g *p*-Toluolsulfochlorid unter Rühren zugegeben; dabei erwärmt sich die Reaktionslösung. Man läßt etwa 1 Stde. bei gewöhnlicher Temperatur stehen und gießt dann in verd. Essigsäure. Es tritt zunächst eine milchige Trübung auf, die sich bald zu einem Niederschlag zusammenballt. Aus Alkohol, mit etwas Tierkohle umkristallisiert, erhält man glänzende blaßgelbe Blättchen vom Schmp. 203°; Ausb. 2.1 g (60% d.Th.).

$C_{16}H_{14}O_5N_2S$ (346.3) Ber. C 55.49 H 4.04 N 8.09 Gef. C 55.38 H 4.56 N 8.15

6-[Acetylsulfanilamino]-benzisoxazol-carbonsäure-(3)-methylester: 2 g 6-Amino-benzisoxazol-carbonsäure-(3)-methylester werden mit 2,4 g Acetylsulfanilsäure-chlorid trocken gemischt und mit 20 ccm Pyridin übergossen. Das Reaktionsgemisch wird 15 Min. auf dem Wasserbad erwärmt, bis alles in Lösung gegangen ist. Man läßt über Nacht stehen und gießt dann die Lösung in verd. Essigsäure; es fällt ein ockergelber Niederschlag aus. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Eisessig farblose Kriställchen vom Schmp. 233° (Zers.); Ausb. 3,1 g (79% d.Th.).

$C_{17}H_{15}O_6N_3S$ (389.4) Ber. C 52.35 H 3.85 Gef. C 52.06 H 4.04

4-[Benzolsulfonamino]-salicylsäurenitril (V; R = $C_6H_5 \cdot SO_2$): 5 g 6-[Benzolsulfonamino]-benzisoxazol-carbonsäure-(3)-methylester werden in 100 ccm 2*n* NaOH auf dem Wasserbad erhitzt, bis alles unter Rotfärbung gelöst ist. Nach dem Erkalten filtriert man durch ein Faltenfilter. Dem Filtrat gibt man tropfenweise konz. Salzsäure zu, bis die Lösung mineralsauer ist. Unter Kohlendioxyd-Entwicklung fällt ein weißer Niederschlag aus, den man aus heißem Wasser umkristallisiert. Es werden farblose Kristalle erhalten, die mit 1 Mol. Kristallwasser kristallisieren. Die Verbindung verliert beim Trocknen bei 130° das Kristallwasser, die Kristalle werden matt und zeigen nach 4stdg. Trocknen Gewichtskonstanz. Schmp. 211°; Ausb. 3,6 g (87% d.Th.).

$C_{13}H_{10}O_3N_2S$ (274.3) Ber. C 57.01 H 3.67 N 10.20 Gef. C 57.00 H 4.12 N 10.09

Die Verbindung ist in kalter verd. Natronlauge spielend löslich und fällt beim Ansäuern wieder aus. Sie zeigt in Alkohol mit Eisen(III)-chlorid braune Enol-Reaktion. Die Oxygruppe läßt sich mit Essigsäureanhydrid acetylieren. Das *O*-Acetyl-Derivat ist farblos; Schmp. (aus Alkohol) 182–183°.

4-[*p*-Toluolsulfonamino-salicylsäurenitril (V; R = $H_3C \cdot C_6H_4 \cdot SO_2$): 3,5 g 6-[*p*-Toluolsulfonamino]-benzisoxazol-carbonsäure-(3)-methylester werden in 40 ccm 2*n* NaOH auf dem Wasserbad erhitzt, bis Auflösung unter Rotfärbung eingetreten ist. Nach dem Erkalten wird filtriert und mit konz. Salzsäure versetzt. Es fällt unter Kohlendioxyd-Entbindung ein öliges Produkt aus, das nach einigem Stehen fest wird. Man kristallisiert mehrmals aus verd. Methanol um und erhält gelbliche Kristalle vom Schmp. 202°; Ausb. 2 g (69% d.Th.). Die Verbindung kristallisiert mit 1 Mol. Kristallwasser, das sie beim Trocknen bei 130° nach 4 Stdn. verliert. Sie ist leicht löslich in kalter verd. Natronlauge und fällt beim Ansäuern wieder aus. In alkohol. Lösung gibt sie mit Eisen(III)-chlorid eine braune Enol-Reaktion.

$C_{14}H_{12}O_3N_2S$ (288.3) Ber. C 58.40 H 4.18 Gef. C 58.39 H 4.60

$C_{14}H_{12}O_3N_2S + H_2O$ (306.3) Ber. N 9.15 Gef. N 9.10

4-Sulfanilamino-salicylsäurenitril (V; R = $H_2N \cdot C_6H_4 \cdot SO_2$): 5 g 6-[Acetylsulfanilamino]-benzisoxazol-carbonsäure-(3)-methylester werden in 100 ccm 2*n* NaOH auf dem Wasserbad 2 Stdn. erhitzt. Dann wird heiß filtriert und in der Siedehitze tropfenweise konz. Salzsäure hinzugegeben, bis p_H 5–6 erreicht ist. Man setzt am besten vor der Säurezugabe 2–3 Spatelspitzen festes Natriumacetat zu und tüpfelt während der Säurezugabe auf p_H -Papier. Jeder Tropfen Säure löst eine stürmische Kohlendioxyd-Entwicklung aus. Beim Erkalten scheidet sich das Nitril in gelben Nadelchen ab, die beim Absaugen verfilzen. Schmp. (aus heißem Wasser) 226°; Ausb. 3,6 g (97% d.Th.). Löslich in verd. Salzsäure und in verd. Natronlauge. In alkohol. Lösung gibt die Verbindung mit Eisen(III)-chlorid eine braune Enol-Reaktion.

$C_{13}H_{11}O_3N_3S$ (289.3) Ber. C 53.95 H 3.81 N 14.54 Gef. C 53.47 H 3.84 N 14.43

5-Brom-6-acetylamino-benzisoxazol-carbonsäure-(3)-methylester: 2,4 g 6-Acetylamino-benzisoxazol-carbonsäure-(3)-methylester werden in 10 ccm Eisessig gelöst; dann setzt man 1 ccm Brom zu und erhitzt 4–5 Min. zum Sieden. Nach dem Erkalten wird das durch überschüss. Brom rot gefärbte Reaktionsgemisch in Wasser gegossen. Es scheidet sich ein weißer Niederschlag ab, der abgesaugt und mit Wasser gewaschen wird. Aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 215°; Ausb. 2,8 g (84% d.Th.).

$C_{11}H_9O_4N_2Br$ (313.3) Ber. C 42.19 H 2.87 N 8.95 Gef. C 42.29 H 3.25 N 8.95

5-Brom-4-amino-salicylnitril: 3,13 g 5-Brom-6-acetylamino-benzisoxazol-carbonsäure-(3)-methylester werden in 50 ccm 2*n* NaOH auf dem Wasserbad

erwärmt, bis vollständige Lösung eingetreten ist. Nach dem Erkalten versetzt man mit konz. Salzsäure. Unter Kohlendioxyd-Entwicklung fällt ein gelblicher Niederschlag aus, der aus heißem Wasser umkristallisiert wird. Man erhält gelbliche Nadeln, die beim Absaugen verfilzen. Schmp. 150—151°; Ausb. 1.9 g (89% d.Th.).

$C_7H_5ON_2Br$ (213.2) Ber. N 13.15 Gef. N 13.38

5-Brom-6-benzoylamino-benzisoxazol-carbonsäure-(3)-methylester: 3 g 6-Benzoylamino-benzisoxazol-carbonsäure-(3)-methylester werden in 10 ccm Eisessig gelöst und mit 1 ccm Brom versetzt. Man erhitzt etwa 5 Min. zum Sieden und läßt dann erkalten. Dabei scheidet sich die bromierte Verbindung in farblosen Nadeln aus. Aus der Mutterlauge läßt sich durch Verdünnen mit Wasser noch weitere Substanz isolieren. Aus Eisessig farblose Nadeln vom Schmp. 185°; Ausb. 2.9 g (77% d.Th.).

$C_{16}H_{11}O_4N_2Br$ (375.2) Ber. N 7.49 Gef. N 7.52

5-Nitro-6-acetylamino-benzisoxazol-carbonsäure-(3)-methylester: 4.68 g 6-Acetylamino-benzisoxazol-carbonsäure-(3)-methylester werden in kleinen Anteilen in 15 ccm Salpetersäure (d 1.5) unter Eiskühlung eingetragen. Die Reaktionslösung bleibt 10 Min. unter Kühlung stehen, dann wird in Eiswasser gegossen. Der ausfallende gelbe Niederschlag wird abgesaugt und sorgfältig mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen bei 110° im Trockenschrank aus Essigester gelbe Kristalle vom Schmp. 189°; Ausb. 5 g (89% d.Th.).

$C_{11}H_9O_6N_3$ (279.2) Ber. C 47.31 H 3.22 Gef. C 47.29 H 3.50

5-Nitro-4-acetylamino-salicylnitril: 10 g 5-Nitro-6-acetylamino-benzisoxazol-carbonsäure-(3)-methylester werden in 120 ccm 2*n* NaOH bis zur völligen Lösung auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wird durch ein Faltenfilter filtriert und das Filtrat mit konz. Salzsäure angesäuert. Unter starker Kohlendioxyd-Entwicklung fällt ein roter Niederschlag aus. Nach dem Absaugen und Trocknen wird aus viel Wasser umkristallisiert. Lange, haarartige, rote Nadeln vom Schmp. 248 bis 249° (Zers.); Ausb. 5.5 g (70% d.Th.).

Die Verbindung löst sich in kalter verd. Alkalilauge und fällt beim Ansäuern wieder aus; in alkohol. Lösung entsteht mit Eisen(III)-chlorid eine braune Enol-Reaktion.

$C_9H_7O_4N_3$ (221.2) Ber. C 48.86 H 3.17 Gef. C 48.96 H 3.32

4.5-Dioxo-2.3-diphenyl-1-[3-carbomethoxy-benzisoxazolyl-(6)]-pyrrolidin (VI): 1.92 g 6-Amino-benzisoxazol-carbonsäure-(3)-methylester, 1.1 g Benzaldehyd und 1.7 g Phenyl-brenztraubensäure werden mit 50 ccm Essigester übergossen und 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach etwa 2stdg. Kochen scheidet sich ein Niederschlag ab, der sich bei weiterem Kochen langsam vermehrt. Läßt man über Nacht erkalten, so kann man am anderen Morgen einen fast farblosen Niederschlag isolieren; Schmp. d. Rohproduktes 255°. Aus der Mutterlauge läßt sich durch Einengen noch eine weitere Fraktion gewinnen. Man kristallisiert aus Eisessig um und erhält so wetzsteinförmige Kristalle vom Schmp. 262° (Zers.); Ausb. 2.8 g (65% d.Th.). In alkohol. Lösung tritt mit Eisen(III)-chlorid eine grüne Enol-Reaktion ein.

$C_{25}H_{18}O_5N_2$ (426.4) Ber. N 6.60 Gef. N 6.62

Die Verbindung gibt ein *O*-Acetyl-Derivat, das man durch Lösen von 1 g VI in 5 ccm Essigsäureanhydrid und 1 Tropfen konz. Schwefelsäure erhält. Zur Vervollständigung der Reaktion hält man noch 1 Min. über kleiner Flamme im Sieden. Nach dem Erkalten wird die Lösung in Wasser gegossen und einige Zeit sich selbst überlassen. Nach der Zersetzung des überschüss. Essigsäureanhydrids scheidet sich ein weißer Niederschlag ab. Er wird, mit etwas Wasser angespritzt, aus Eisessig umkristallisiert; farblose Kristalle. Schmp. 200°.

$C_{27}H_{20}O_6N_2$ (468.5) Ber. N 5.98 Gef. N 6.08