

Horst Böshagen

## Über die Synthese der 3-Hydroxy-1.2-benzisoxazole

Aus dem Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Laboratorium der Farbenfabriken Bayer AG, Werk Wuppertal-Elberfeld

(Eingegangen am 21. September 1966)

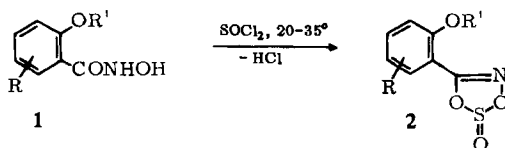
Salicylhydroxamsäuren (**1**) bilden mit Thionylchlorid cyclische Schwefligsäureester (**2**), die sich mit tert. Basen zu den bisher unbekanntenen 3-Hydroxy-1.2-benzisoxazolen (**4**) zerlegen lassen. Diese präparativ einfache Synthese ist weitgehend verallgemeinerungsfähig.

Über 3-Hydroxy-1.2-benzisoxazole wurde bereits mehrfach berichtet. *Lindemann* und *Cisse*<sup>1,2)</sup> erhielten durch Diazotierung von 6-Nitro-3-amino- sowie 3-Amino-6-acetamino-1.2-benzisoxazol und anschließende Hydrolyse zwei äußerst instabile Verbindungen, denen sie die Struktur der entsprechenden 3-Hydroxy-1.2-benzisoxazole beilegte. Später nahmen *Freier* und *Walter*<sup>3)</sup> für das bei der oxydativen Bromierung von Salicylamid isolierte Rohprodukt die Struktur eines 5.7-Dibrom-3-hydroxy-1.2-benzisoxazols an.

Alle oben angeführten Literaturangaben sind im Hinblick auf die Synthese von 3-Hydroxy-1.2-benzisoxazolen unzutreffend, wie aus den folgenden Angaben zu entnehmen ist.

Es ist uns gelungen, ausgehend von Salicylhydroxamsäuren eine einfache Synthese für 3-Hydroxy-1.2-benzisoxazole aufzufinden.

Bei der Umsetzung von Salicylhydroxamsäuren **1** mit Thionylchlorid bei 20–35° erhält man kristalline, zersetzliche Verbindungen<sup>4)</sup>, denen auf Grund der Analysendaten und der IR-Spektren die Struktur von cyclischen Schwefligsäureestern **2** zugeordnet wird.



1) *H. Lindemann* und *H. Cisse*, *Liebigs Ann. Chem.* **469**, 44 (1929).

2) *H. Lindemann* und *H. Cisse*, *J. prakt. Chem.* **122**, 232 (1929).

3) *H. Freier* und *J. L. Walter*, *J. org. Chemistry* **18**, 256 (1953).

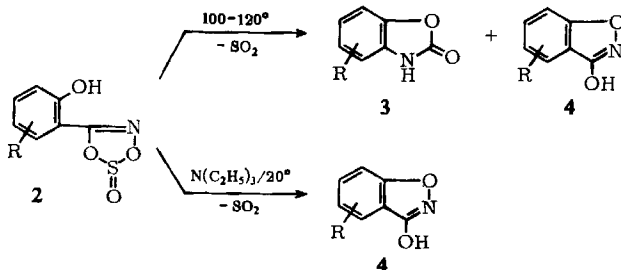
4) Die Bildung dieser Verbindungen wurde bereits von *Marquis*<sup>5)</sup> beobachtet, der sie aber fälschlich für Additionsverbindungen hielt und wegen ihrer Zersetzlichkeit nicht weiter untersuchte.

Die meisten Vertreter dieser Klasse sind recht instabil und neigen zum Teil, besonders im unreinen Zustand, zu spontanem, explosionsartigem Zerfall. Näher untersucht wurden nur die oben angeführten Verbindungen.

Im IR-Spektrum der Verbindungen **2** fehlen die CO- und NH-Schwingungen. Die  $-C=N$ -Doppelbindung erscheint als schwache Bande bei 1610–1620/cm und die  $-O-SO-O$ -Gruppierung als sehr starke Bande bei 1230–1250/cm.

Wesentlich für die Identifizierung dieser Verbindungen als 4-[2-Hydroxy-phenyl]-2.5-dioxa- $\Delta^3$ -thiazolin-S-oxide ist der Befund, daß sich derartige Produkte auch aus Salicylhydroxamsäure mit verätherter phenolischer Hydroxylgruppe und Thionylchlorid herstellen lassen. Damit scheiden für den cyclischen Schwefligsäureester alle Strukturisomeren unter Einbeziehung der phenolischen Hydroxylfunktion aus.

Die isolierten 4-[2-Hydroxy-phenyl]-2.5-dioxa- $\Delta^3$ -thiazolin-S-oxide werden thermisch bei 100–120° unter Abspaltung von Schwefeldioxid zu einem Gemisch aus etwa gleichen Teilen Benzoxazolone-(2) **3** und 3-Hydroxy-1.2-benzisoxazol **4** zersetzt.



Pyrolysiert man **2** in einem inerten Lösungsmittel, z. B. Xylol, dann erhält man ausschließlich **3**, übereinstimmend mit dem Befund von *Marquis*<sup>5)</sup> welcher durch Kochen von Salicylhydroxamsäure mit Thionylchlorid in Benzol Benzoxazolone-(2) erhielt.

Fast isomerenfrei erhält man die Verbindungen **4**, wenn man **2** in einem inerten Lösungsmittel, z. B. Dioxan, bei 20° durch Zugabe von Triäthylamin oder einer anderen tert. Base zerlegt. Dabei ist eine vorherige Isolierung von **2** nicht erforderlich, sondern Herstellung und Zerlegung von **2** zu **4** lassen sich in einem „Eintopf-Verfahren“ mit Ausbeuten zwischen 60–80% durchführen. Obwohl zur Zerlegung von **2** nur katalytische Mengen tert. Base erforderlich sind, hat es sich in der Praxis als günstig herausgestellt, pro Mol Hydroxamsäure vier Mol Triäthylamin anzuwenden, um sowohl das abgespaltene Schwefeldioxid als auch gebildetes **4** als Salz zu binden.

Als Variante kann die Synthese auch so durchgeführt werden, daß man isoliertes **2** in Benzol löst und durch Zugabe einiger Tropfen Pyridin unter Freisetzung von Schwefeldioxid zerlegt.

3-Hydroxy-1.2-benzisoxazole sind farblose, gut kristallisierende, beständige Verbindungen.

Analyse und Molekulargewichtsbestimmung liefern die erwarteten Werte. Mit Eisen(III)-chlorid in Aceton erhält man eine blasse Rotfärbung. 3-Hydroxy-1.2-

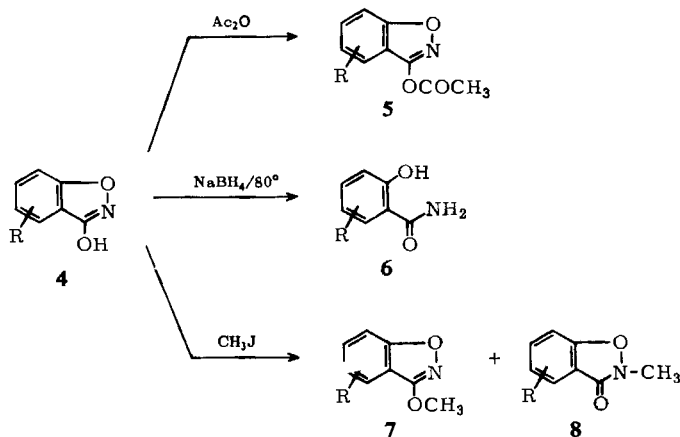
<sup>5)</sup> *R. Marquis*, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **143**, 1164 (1906).

benzisoxazole sind unlöslich in Wasser, mäßig bis gut löslich in organischen Lösungsmitteln. Sie lösen sich ferner in verd. Alkalilaugen und werden aus den Lösungen nach dem Ansäuern unverändert wiedergewonnen. Sie sind sehr hydrolysebeständig; so läßt sich z. B. **4**,  $R = 5.7\text{-Cl}_2$ , durch 24stdg. Kochen weder mit  $5n$  HCl noch mit  $5n$  NaOH verseifen.

Hydrogenolytisch läßt sich der 1.2-Benzisoxazol-Ring leicht zu den entsprechenden Salicylamiden **6** öffnen<sup>6)</sup>. So liefert die Reduktion von **4**,  $R = 5.7\text{-Cl}_2$ , mit Natriumborhydrid in Dioxan 3.5-Dichlor-salicylamid. Durch diese Reaktion ist die Atomfolge in **4** eindeutig festgelegt.

Bei der Behandlung mit Acetanhydrid bilden sich ausschließlich die *O*-Acetyl-Derivate **5**<sup>7)</sup>, die sich mit verd. Natronlauge wieder in die Ausgangsverbindungen spalten lassen.

Methylierung mit Methylhalogenid oder Diazomethan führt zu den 3-Methoxy-1.2-benzisoxazolen **7** neben den entsprechenden *N*-Methylierungsprodukten **8**.



R besitzt die in Tab. 2 (Versuchsteil) angegebenen Bedeutungen

3-Hydroxy-1.2-benzisoxazole **4** liefern ein charakteristisches, von den isomeren Benzoxazolonen-(2) **3** völlig verschiedenes IR-Spektrum<sup>8)</sup>. Den Bereich von 3000 bis 2500/cm (KBr-Preßling) überdeckt eine außerordentlich breite verwaschene Hydroxyl-Bande (Chelatisierung). Eine in wechselnder Intensität bei 1620/cm erscheinende Bande dürfte der C=N-Bindung zuzuordnen sein. Alle Benzisoxazole **4** zeigen eine charakteristische, scharfe, starke Bande im Bereich 1540–1575/cm.

Die UV-Absorptionsmessung (in Methanol) liefert ein Zweibandens-Spektrum, wobei die längerwellige Bande eine Feinstruktur aufweist. Für **4**,  $R = \text{H}$ , erhält man z. B. folgende Werte: 236  $m\mu$  ( $\log \epsilon$  3.70), Sch 274 (3.39), 278 (3.50), 282 (3.50), 288.5 (3.53).

<sup>6)</sup> s. a. J. H. Boyer und S. E. Ellzey jr., J. Amer. chem. Soc. **82**, 2525 (1960).

<sup>7)</sup> Diese Annahme stützt sich auf den Befund, daß im IR-Spektrum nur eine Carbonyl-Bande bei 1730/cm (KBr) erscheint.

<sup>8)</sup> Einige Spektren sollen in der Kartei Dokumentation der Molekülspektroskopie, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr., abgedruckt werden.

## Beschreibung der Versuche

*Allgemeines Verfahren zur Herstellung von Salicylhydroxamsäuren 1:* Durch Zutropfen von 140.0 g (3.50 Mol) Natriumhydroxid und 525 ccm Wasser in eine Lösung von 105.0 g (1.50 Mol) Hydroxylamin-hydrochlorid in 1.1 l Wasser unter N<sub>2</sub> wird eine *Hydroxylamin-Lösung* hergestellt, in die anschließend unter kräftigem Rühren 1.00 Mol des *Salicylsäure-methyl-* bzw. *-äthylesters* in 500 ccm Dioxan langsam eingetragen wird. Die Mischung wird unter N<sub>2</sub> 18 Std. bei 25° gerührt. Dabei entsteht im allgemeinen eine klare Lösung, nur in einzelnen Fällen kristallisiert das Na-Salz der Hydroxamsäure aus. Die Reaktionslösung wird im Vakuum-Rotationsverdampfer auf die Hälfte eingeengt und darauf die *Hydroxamsäure* mit Salzsäure ausgefällt. Ausb. 80–90%.

Über die hergestellten Derivate unterrichtet Tab. 1.

4-[3.5-Dijod-2-hydroxy-phenyl]-2.5-dioxa-Δ<sup>3</sup>-thiazolin-S-oxid (2, R = 3.5-J<sub>2</sub>, R' = H): 10.0 g (24.7 mMol) 3.5-Dijod-salicylhydroxamsäure werden unter Rühren und leichtem Erwärmen (30–35°) in 50 ccm Thionylchlorid gelöst und die klare Lösung anschließend unter sorgfältigem Feuchtigkeitsausschluß i. Vak. eingedampft (Badtemperatur 35°). Der kristalline Rückstand wird in 80 ccm absol. Benzol gelöst, die Lösung filtriert, das klare Filtrat mit 120 ccm Petroläther versetzt und über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Man erhält 7.8 g (70%) farblose Kristalldrüsen, leicht löslich in Benzol, Chloroform, Dioxan. Schmp. 223 bis 225° (Zers.), Umwandlung ohne Schmelzen bei 130–135° (Gasentwicklung).

C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>J<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>S (451.0) Ber. C 18.64 H 0.67 J 56.28 S 7.10  
Gef. C 19.14 H 0.93 J 56.05 S 7.63

Die folgenden Verbindungen wurden analog hergestellt.

4-[3.5-Dichlor-2-hydroxy-phenyl]-2.5-dioxa-Δ<sup>3</sup>-thiazolin-S-oxid (2, R = 3.5-Cl<sub>2</sub>, R' = H): Gelbliche, derbe Prismen (Benzol/Petroläther) vom Schmp. 90–95° (Zers.), dann wieder Kristallisation und erneutes Schmelzen bei 154–164°.

C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>S (268.1) Ber. S 11.96 Gef. S 11.76

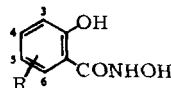
4-[5-Chlor-2-methoxy-phenyl]-2.5-dioxa-Δ<sup>3</sup>-thiazolin-S-oxid (2, R = 5-Cl, R' = CH<sub>3</sub>): Aus 5-Chlor-2-methoxy-benzhydroxamsäure. Nach Umkristallisation aus Acetonitril farblose, dünne, verfilzte Nadelchen. Schmp. 104° (Zers., Gasentwicklung).

C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>ClNO<sub>4</sub>S (247.7) Ber. C 38.79 H 2.44 S 12.95 Gef. C 39.92 H 3.09 S 12.56

*Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von 3-Hydroxy-1.2-benzisoxazolen 4:* 1.00 Mol einer *Salicylhydroxamsäure* werden in 400 ccm absol. Tetrahydrofuran suspendiert, unter kräftigem Rühren zwischen 25 und 35° langsam 262 g (2.20 Mol) Thionylchlorid zugetropft und bei 35° so lange nachgerührt, bis alles gelöst ist (15–30 Min.). Anschließend wird im Vakuum-Rotationsverdampfer (Badtemp. 35°) weitgehend eingeengt, der erhaltene Sirup in 400 ccm absol. Dioxan aufgenommen und unter kräftigem Rühren und Außenkühlung langsam 303 g (3.00 Mol) Triäthylamin zugetropft. Nachdem etwa ein Drittel des Triäthylamins zugetropft ist, verdickt sich die Reaktionslösung breiig, und die Innentemperatur steigt plötzlich schnell an. Dabei ist darauf zu achten, daß sie 30° nicht überschreitet. Bei weiterem Zutropfen verflüssigt sich der Kolbeninhalt wieder. Zuletzt wird in 3 l Wasser eingetragen (Mischung muß alkalisch reagieren, eventuell etwas Triäthylamin zugeben), geringe Mengen einer öligen Verunreinigung abgetrennt und die klare Lösung mit konz. Salzsäure angesäuert. Das ausgefallene Reaktionsprodukt wird gewaschen, getrocknet und umkristallisiert. Ausb. 70–90%.

Die hergestellten Verbindungen sind in Tab. 2 zusammengestellt.

Tab. 1. Dargestellte Salicylhydroxamsäuren I



R	Umkrist. aus (Aussehen)	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ber. Gef. C	Analyse H	N	
H	Methanol	179° (Zers.) (Lit. <sup>9)</sup> : 179–180°)	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>3</sub> (153.1)				
3-Cl	Aceton	151° (Zers.)	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> ClNO <sub>3</sub> (187.6)			7.47 7.40	
4-Cl	Dioxan (fbl. Blättchen)	229° (Zers.)	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> ClNO <sub>3</sub> (187.6)	44.82 45.22	3.22 3.19	7.47 7.34	
5-Cl	Dioxan (fbl. Prismen)	235° (Zers.) (Lit. <sup>10)</sup> : 246°)	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> ClNO <sub>3</sub> (187.6)				
3,5-Cl <sub>2</sub>	Aceton (fbl. Prismen)	186° (Zers.) (Lit. <sup>10)</sup> : 187–189°)	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> (222.0)				
5-Br	Eisessig	249° (Zers.) (Lit. <sup>10,11)</sup> : 249°)	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> BrNO <sub>3</sub> (232.0)				
3,5-Br <sub>2</sub>	Aceton (fbl. Nadeln)	198° (Zers.) (Lit. <sup>10,13)</sup> : 190°)	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> Br <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> (310.9)				
4-J	Dioxan (fbl. Prismen)	221° (Zers.) (Lit. <sup>12)</sup> : 202°, Zers.)	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> JNO <sub>3</sub> (279.0)			5.02 4.89	J 45.49 44.4
5-J	DMF (fbl. Blättchen)	244° (Zers.)	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> JNO <sub>3</sub> (279.0)	30.13 30.55	2.16 2.52		J 45.49 45.00
3,5-J <sub>2</sub>	Aceton (fbl. Prismen)	199° (Zers.)	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> J <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> (404.9)	20.76 20.67	1.24 1.46	3.42 3.32	J 62.69 61.91
4,5-J <sub>2</sub>	Methanol (fbl. Prismen)	192° (Zers.)	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> J <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> (404.9)	20.76 20.80	1.24 1.46	3.42 3.45	
4-NO <sub>2</sub>	Dioxan (gelbe Blättchen)	213° (Zers.) (Lit. <sup>11)</sup> : 214°)	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (198.1)				
5-NO <sub>2</sub>	Dioxan (gelbe Prismen)	221° (Zers.)	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (198.1)	42.43 42.63	3.05 3.26	14.14 13.90	
3,5-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	DMF/Äthanol (gelbe Nadeln)	> 300° (Zers.)	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (243.1)			17.28 16.84	
3-OCH <sub>3</sub>	Methanol (fbl. Quader)	160° (Zers.) (Lit. <sup>14,15)</sup> : 144°)	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> NO <sub>4</sub> (183.2)	52.46 52.67	4.95 5.32	7.65 7.59	
4-OCH <sub>3</sub>	Methanol	199° (Zers.) (Lit. <sup>16)</sup> : 190–192°)	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> NO <sub>4</sub> (183.2)				
5-OCH <sub>3</sub>	Methanol	185° (Zers.)	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> NO <sub>4</sub> (183.2)	52.46 52.60	4.95 5.43	7.65 7.43	
5-SCH <sub>3</sub>	Methanol (fbl. Blättchen)	187° (Zers.)	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> NO <sub>3</sub> S (199.2)	48.24 48.10	4.56 4.42	7.03 6.76	
5-SCH <sub>3</sub> , 6-CH <sub>3</sub>	Methanol (fbl. Blättchen)	156° (Zers.)	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> S (213.2)	50.70 50.97	5.20 5.22	6.57 6.28	
5-OCH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	Methanol (fbl. Blättchen)	148°	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>5</sub> (213.2)	50.70 51.00	5.20 5.53	6.57 6.54	O 37.53 37.81
3-CH <sub>3</sub>	Methanol (fbl. Blättchen)	133° (Zers.) (Lit. <sup>14)</sup> : 149–150°)	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub> (167.2)				
4-CH <sub>3</sub>	Methanol	205° (Zers.) (Lit. <sup>14)</sup> : 190–192°)	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub> (167.2)	57.48 57.63	5.43 5.50	8.38 8.08	
5-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	Methanol (fbl. Blättchen)	171°	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> (209.2)	63.14 63.30	7.23 7.36	6.69 6.58	
5-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Dioxan (fbl. Blättchen)	211° (Zers.)	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>5</sub> (211.2)	51.19 50.86	4.43 4.40	6.63 6.63	
5,6-	Äthanol (fbl. Blättchen)	201° (Zers.) (Lit. <sup>14)</sup> : 168°)	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub> (203.2)	65.02 64.95	4.47 4.53	6.90 6.91	
5-Chlor-2-methoxy-benzhydroxamsäure	Methanol (fbl. Prismen)	148°	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> ClNO <sub>3</sub> (201.6)	47.66 48.02	4.00 4.10	6.95 6.87	

<sup>9)</sup> A. Jeanrenaud, Ber. dtsch. chem. Ges. **22**, 1273 (1889).

<sup>10)</sup> N. P. Buu-Hoi, N. Dat. Xuong und N. Hoang Nam, C. R. hebd. Seances Acad. Sci. **236**, 635 (1953).

<sup>11)</sup> T. Urbanski, Nature [London] **166**, 267 (1950).

<sup>12)</sup> Schering AG (Erf. H. Priewe und R. Rutkowski) D. A. S. 855 866, C. A. **52**, P. 10184d (1958).

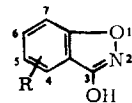
<sup>13)</sup> C. Musante, Gazz. chim. ital. **78**, 536 (1948).


<sup>14)</sup> T. Urbanski, St. Malinowski, L. Zakrewski und H. Piotrowska, Roczniki. Chem. **47** (1953), C. A. **48**, 13658i.

<sup>15)</sup> T. Urbanski, Bull. Acad. Polon. Sci. Cl. III, **1**, 319 (1953), C. A. **49**, 6183i (1955).

<sup>16)</sup> Z. Eckstein, Przemysl. Chem. **41**, 66 (1962), C. A. **57**, 11179e (1962).

Tab. 2. Dargestellte 3-Hydroxy-1.2-benzisoxazole 4



R	Umkrist. aus (Aussehen)	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ber. Gef.	C	H	N	
H	30-proz. Methanol	144° (Subl.)	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub> (135.1) <sup>a)</sup>	62.22 62.34	3.73 3.95	10.37 10.18		O 23.68 23.91
6-Cl	Methanol (fbl. Prismen)	220° (Subl.)	C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> ClNO <sub>2</sub> (169.6)	49.57 49.50	2.38 2.43	8.25 8.22		
5-Cl	Methanol (fbl. Nadeln)	222° (Subl.)	C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> ClNO <sub>2</sub> (169.6)	49.57 49.04	2.38 2.82	8.26 8.26		Cl 20.91 20.72
7-Cl	Methanol (fbl. Prismen)	215° (Subl.)	C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> ClNO <sub>2</sub> (169.6)	49.57 49.67	2.38 3.04	8.26 8.37		
5,7-Cl <sub>2</sub>	Methanol (fbl. Blättchen)	227° (Subl.)	C <sub>7</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> (204.0)	41.21 41.48	1.48 2.06	6.87 6.67		O 15.69 15.56
5-Br	Äthanol (fbl. Prismen)	217° (Subl.)	C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> BrNO <sub>2</sub> (214.0)	39.29 39.40	1.88 2.18	6.55 6.26		
5,7-Br <sub>2</sub>	Äthanol (fbl. Nadelchen)	257° (Subl., Zers.)	C <sub>7</sub> H <sub>3</sub> Br <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> (292.9)	28.70 28.77	1.04 1.35	4.78 4.71		Br 54.56 53.18
5-J	Äthanol (fbl. Prismen)	198° (Subl.)	C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> JNO <sub>2</sub> (261.0)	32.21 32.15	1.54 1.67	5.37 5.10		J 48.83 47.00
6-J	Methanol (fbl. Blättchen)	213° (Subl.)	C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> JNO <sub>2</sub> (261.0)	32.21 32.45	1.54 1.65	5.37 5.27		
5,7-J <sub>2</sub>	Dioxan (fbl. Nadelchen)	265° (Subl., Zers.)	C <sub>7</sub> H <sub>3</sub> J <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> (386.9)	21.73 22.16	0.79 1.26	3.62 3.48		J 65.61 63.81
5-NO <sub>2</sub>	50-proz. Methanol (gelbe Blättchen)	207° (Subl.)	C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (180.1)	46.67 46.60	2.24 2.76	15.55 15.39		
6-NO <sub>2</sub>	Acetonitril (gelbe Prismen)	226° (Subl.)	C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (180.1)	46.67 47.11	2.24 2.78	15.55 15.84		
5,7-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Essigester (gelbl. Blättchen)	246° (Subl.)	C <sub>7</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> (225.1)					18.67 18.84
5-OCH <sub>3</sub>	Methanol (fbl. Prismen)	183° (Subl.)	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>3</sub> (165.1)	58.18 58.16	4.27 4.18	8.48 8.42		
6-OCH <sub>3</sub>	Methanol (fbl. Prismen)	211° (Subl.)	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>3</sub> (165.1)	58.18 57.80	4.27 4.71	8.48 8.35		
7-OCH <sub>3</sub>	Methanol (verfilzte Nadelchen)	205° (Subl.)	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>3</sub> (165.1)	58.18 58.30	4.27 4.24	8.48 8.44		
5-OCH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	30-proz. Äthanol (Nadelchen)	156° (Subl.)	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub> (192.2)	55.38 55.63	4.65 4.72	7.18 7.16		
5-SCH <sub>3</sub>	Acetonitril (Blättchen)	147° (Subl.)	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub> S (181.1)	53.04 53.14	3.90 4.00	7.73 7.91		
5-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> <sup>b)</sup>	Wasser (fbl. Prismen)	229°	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>4</sub> S (213.1)	45.08 45.15	3.31 3.57	6.57 6.55		
5-SCH <sub>3</sub> , 6-CH <sub>3</sub>	Äthanol (Prismen)	182° <sup>c)</sup> (Subl.)	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub> S (195.2)	55.38 55.40	4.65 5.28	7.18 7.00		
6-CH <sub>3</sub>	30-proz. Methanol	156° (Subl.)	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub> (149.1)	64.42 64.50	4.73 4.79	9.39 9.07		
7-CH <sub>3</sub>	30-proz. Methanol (fbl. Prismen)	163° (Subl.)	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub> (149.1)	64.42 64.62	4.73 4.75	9.39 9.01		O 21.46 22.06
5-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	Methanol (fbl. Prismen)	168° (Subl.)	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> (191.2)	69.09 69.30	6.85 7.06	7.33 7.52		
5-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Methanol (fbl. Blättchen)	200° (Subl.)	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>4</sub> (193.2)	55.96 56.05	3.65 3.96	7.25 7.17		O 33.13 33.65
5,6-	 Eisessig (gelbe Blättchen)	236° (Subl.)	C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub> (185.2)	71.35 70.91	3.81 3.96	7.56 7.60		O 17.28 17.32

<sup>a)</sup> Gef. Mol.-Gew. 145 (Berger-Rast, in Aceton).

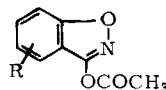
<sup>b)</sup> Hergestellt durch Oxydation von 3-Hydroxy-5-methylmercapto-1.2-benzisoxazol mit Eisessig/30-proz. Wasserstoffperoxid.

<sup>c)</sup> Bei 140–150° Umwandlung der derben Prismen in kleine Quader.

5.7-Dichlor-3-acetoxy-1.2-benzisoxazol (**5**,  $R = 5.7\text{-Cl}_2$ ): 2.0 g (10 mMol) 5.7-Dichlor-3-hydroxy-1.2-benzisoxazol (**4**,  $R = 5.7\text{-Cl}_2$ ) werden in 5 ccm Acetanhydrid suspendiert und nach Zugabe eines Tropfens konz. Schwefelsäure so lange auf 80–90° erwärmt, bis alles gelöst ist. Nach dem Abkühlen kristallisiert die Acetylverbindung in schönen langen Prismen aus. 1.6 g (65%), Schmp. 134° (Äthanol).

Die in Tab. 3 aufgeführten Verbindungen wurden analog dargestellt.

Tab. 3. Dargestellte 3-Acetoxy-1.2-benzisoxazole 5



R	Umkrist. aus (Aussehen)	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ber. Gef.	C	Analyse H	N
5-Cl	Dioxan (fbl. Prismen)	180°	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> ClNO <sub>3</sub> (211.6)	51.06 51.35	2.85 3.17	6.62 6.47	
5.7-Cl <sub>2</sub>	Äthanol (fbl. Nadelchen)	134°	C <sub>9</sub> H <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> (246.1)			5.69 5.65	
5.7-J <sub>2</sub>	Dioxan (fbl. Nadelchen)	224° (Subl.)	C <sub>9</sub> H <sub>5</sub> J <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> (429.0)	25.20 25.41	1.17 1.42	3.27 3.58	59.17 58.95
5.7-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Dioxan (Blättchen)	169°	C <sub>9</sub> H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (267.1)			15.73 15.65	

Verseifung von 5.7-Dichlor-3-acetoxy-1.2-benzisoxazol (**5**,  $R = 5.7\text{-Cl}_2$ ): 1.0 g (4.0 mMol) 5.7-Dichlor-3-acetoxy-1.2-benzisoxazol wird bei 60° in 25 ccm 2n NaOH gelöst und die abgekühlte Lösung anschließend mit Salzsäure angesäuert. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 227° (Subl.), keine Schmp.-Depression mit 5.7-Dichlor-3-hydroxy-1.2-benzisoxazol, übereinstimmende IR-Spektren.

Hydrogenolytische Spaltung von 5.7-Dichlor-3-hydroxy-1.2-benzisoxazol (**4**,  $R = 5.7\text{-Cl}_2$ ): 2.0 g (10 mMol) 5.7-Dichlor-3-hydroxy-1.2-benzisoxazol in 50 ccm absol. Dioxan und 1.0 g (31 mMol) Natriumborhydrid werden 18 Stdn. auf 80° erwärmt und anschließend mit 1n HCl vorsichtig angesäuert. Die klare Lösung wird i. Vak. eingedampft und das kristalline Rohprodukt aus Methanol umkristallisiert, 0.6 g (30%). Farblose Prismen, Schmp. 192° (Subl.), keine Schmp.-Depression mit 3.5-Dichlor-salicylamid (**6**,  $R = 3.5\text{-Cl}_2$ ) (Lit.<sup>17</sup>): Schmp. 190–190.5°, übereinstimmende IR-Spektren.

5-Chlor-3-methoxy-1.2-benzisoxazol (**7**,  $R = 5\text{-Cl}$ ) und 5-Chlor-2-methyl-1.2-benzisoxazol-*(3)* (**8**,  $R = 5\text{-Cl}$ ): Zu 68.0 g (0.40 Mol) 5-Chlor-3-hydroxy-1.2-benzisoxazol in 200 ccm DMSO und 55.2 g (0.40 Mol) Kaliumcarbonat (gepulvert, wasserfrei) werden unter kräftigem Rühren 62.0 g (0.44 Mol) Methyljodid getropft. Die Mischung wird 18 Stdn. auf 50° erwärmt, anschließend in 1.2 l Wasser eingetragen, das ausfallende Produkt in Chloroform aufgenommen, die Chloroformphase mit Natriumsulfat getrocknet und der nach Abziehen des Lösungsmittels zurückbleibende Sirup i. Vak. fraktioniert.

Fraktion I: 5-Chlor-3-methoxy-1.2-benzisoxazol, Sdp.<sub>0.2</sub> 86°, Ausb. 15 g (20%). Aus Äthanol farblose Nadelchen, Schmp. 93° (Subl.). IR (KBr): Keine Carbonylschwingung.

C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>ClNO<sub>2</sub> (183.6) Ber. C 52.33 H 3.29 N 7.62 Gef. C 52.39 H 3.55 N 7.68

Fraktion II: 5-Chlor-2-methyl-1.2-benzisoxazol-*(3)*, Sdp.<sub>0.2</sub> 98–104°, Ausb. 31.5 g (42.8%). Aus Ligroin farblose, dünne, verfilzte Nadelchen, Schmp. 89° (Subl.). IR (KBr): ν<sub>CO</sub> 1680/cm (ss).

C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>ClNO<sub>2</sub> (183.6) Ber. C 52.33 H 3.29 N 7.62 Gef. C 52.22 H 3.17 N 7.76

<sup>17</sup>) W. R. Nummy und D. St. Tarbell, J. Amer. chem. Soc. 73, 1500 (1951).