

Horst Böshagen

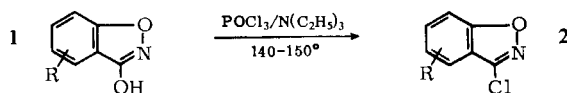
Über 3-Chlor-1.2-benzisoxazole

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

(Eingegangen am 26. April 1967)

3-Hydroxy-1.2-benzisoxazole lassen sich glatt in 3-Chlor-1.2-benzisoxazole umwandeln. In diesen Verbindungen ist das Chloratom in 3-Stellung mäßig reaktiv und kann einige nucleophile Austauschreaktionen eingehen.

Kürzlich wurde über die Synthese der 3-Hydroxy-1.2-benzisoxazole **1** berichtet¹⁾. Diese Verbindungen lassen sich mit $\text{POCl}_3/\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ (s. auch l. c.²⁾) in die entsprechenden 3-Chlor-1.2-benzisoxazole **2** überführen.



R besitzt die in Tab. 1 (Versuchsteil) angegebene Bedeutung

Die so gewonnenen 3-Chlor-1.2-benzisoxazole **2** sind farblose, destillierbare, kristalline Verbindungen von charakteristischem aromatischem Geruch. Sie sind unlöslich in Wasser und in allen organischen Lösungsmitteln mehr oder weniger gut löslich.

Im IR-Spektrum³⁾ zeigen die 3-Chlor-1.2-benzisoxazole **2** eine charakteristische starke, scharfe Bande zwischen 1530 und 1480/cm, die wir der $\text{C}=\text{N}-\text{O}$ -Schwingung im Benzisoxazolring zuordnen. (Bei den 3-Hydroxy-1.2-benzisoxazolen **1** findet sich diese Bande bei 1535–1515/cm.) Die $\text{Ph}-\text{O}-\text{N}$ -Schwingung erscheint als starke Bande bei 1330–1275/cm.

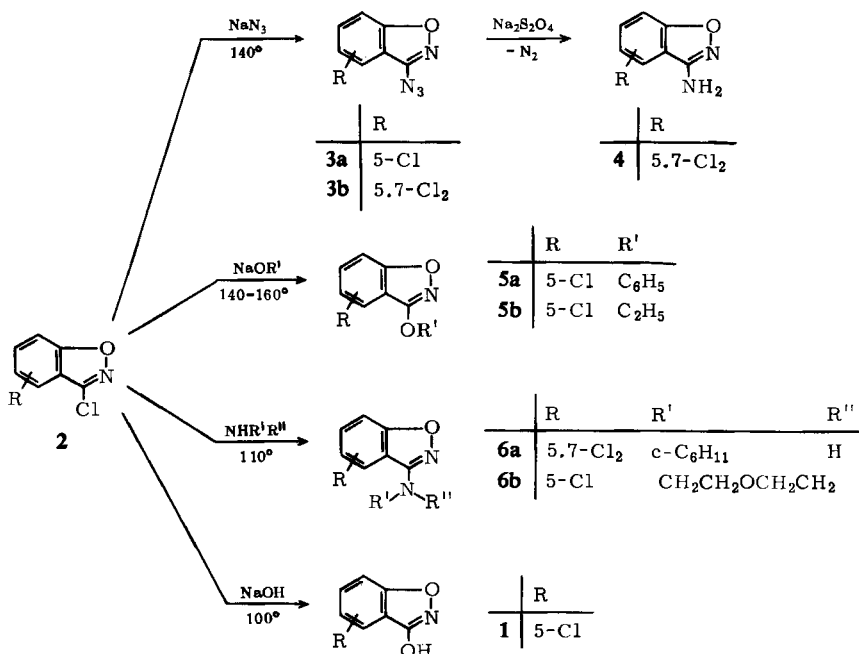
Die 3-Chlor-1.2-benzisoxazole **2** lassen sich formal als cyclische Hydroxamsäurechloride auffassen. Dementsprechend kann das Halogenatom in 3-Stellung nucleophil ausgetauscht werden, jedoch ist die Reaktionsfähigkeit gegenüber den offenkettigen Hydroxamsäurechloriden infolge der Bindung an das Heteroaromatensystem deutlich herabgesetzt.

Die Hydrolyse der 3-Chlor-1.2-benzisoxazole **2** mit wäßrigen Alkalien liefert wieder die 3-Hydroxy-Derivate **1**, womit gleichzeitig die Struktur **2** gesichert ist.

¹⁾ H. Böshagen, Chem. Ber. 100, 954 (1967).

²⁾ R. Gompper und F. Effenberger, Chem. Ber. 92, 1928 (1959).

³⁾ Einige Spektren sollen in der Kartei „Dokumentation der Molekülspektroskopie“, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr., abgedruckt werden.



Mit Natriumazid in DMSO liefert **2** 3-Azido-1.2-benzisoxazole **3**, die sich mit Natriumdithionit zu den entsprechenden 3-Amino-1.2-benzisoxazolen **4** reduzieren lassen. Da diese Verbindungen auch auf unabhängigem Syntheseweg darstellbar sind⁴⁾, ist hiermit ein weiterer Strukturbeweis für **2** erbracht.

Die Umsetzung von **2** mit Na-Phenolaten bzw. Na-Alkoholaten in DMSO bei 160 bzw. 140° führt zu den entsprechenden Aryl- bzw. Alkyläthern **5**. Letztere sind auch direkt durch Alkylierung der 3-Hydroxy-1.2-benzisoxazole **1** erhältlich¹⁾.

Mit primären und sekundären aliphatischen Aminen liefert **2** die entsprechenden substituierten 3-Amino-1.2-benzisoxazole **6**. Auch diese Umsetzung erfordert mit Reaktionstemperaturen von 100–110° verschärfte Reaktionsbedingungen. Mit aromatischen Aminen ist eine Umsetzung bisher nicht gelungen.

Beschreibung der Versuche

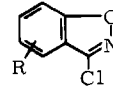
Allgemeines Verfahren zur Darstellung von 3-Chlor-1.2-benzisoxazolen 2: 0.5 Mol eines 3-Hydroxy-1.2-benzisoxazols⁵⁾ trägt man unter Rühren in 100 ccm (1.1 Mol) Phosphoroxidchlorid ein und läßt anschließend langsam 50.0 g (0.50 Mol) Triäthylamin zutropfen. Der entstehende dicke Brei wird unter kräftigem Rühren 18 Stdn. im 160°-Ölbad erhitzt. Die Innentemperatur steigt dabei von 135 auf 150°, der Kolbeninhalt verflüssigt sich vollständig. Man gießt den Ansatz noch heiß auf 500 ccm Eis. Das feste dunkle Rohprodukt wird isoliert, getrocknet, in heißem Cyclohexan (ca. 1.5l) aufgenommen, von unlöslichen, dunklen Schmie-

⁴⁾ H. Böshagen und E. Schraufstätter, Angew. Chem. **72**, 1000 (1960).

⁵⁾ Das 3-Hydroxy-1.2-benzisoxazol kann als Rohprodukt eingesetzt werden, da in geringen Mengen beigemischt isomeres Benzoxazol-(2) bei dieser Reaktion nicht angegriffen wird und im Destillationsrückstand verbleibt.

ren abgetrennt und der hellgelbe Extrakt i. Vak. eingedampft. Das gelbliche, kristalline Rohprodukt kann durch Destillation oder Umkristallisation weiter gereinigt werden. Ausb. 60–80%. Die dargestellten Verbindungen sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Tab. 1. Dargestellte 3-Chlor-1,2-benzisoxazole 2



-1,2-benzisoxazol	R	Umkrist. aus (Aussehen)	Schmp. (Sdp./Torr)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ber. Gef. C	Analyse H	N	Cl
3-Chlor-	H	Ligroin ^{a)} (farbl. Prism.)	30 ^{°b)} (84 [°] /0.01)	C ₇ H ₅ ClNO (153.6)	54.73 2.62 54.22 2.87	9.13 9.14		
3,5-Dichlor-	5-Cl	Ligroin (farbl. Prism.)	67 [°] (Subl.) ^{c)} (106 [°] /6)	C ₇ H ₃ Cl ₂ NO (188.0)	44.72 1.61 44.76 1.92	7.45 37.72 7.45 36.63		
3,6-Dichlor-	6-Cl	Ligroin (farbl. dünne Nadelchen)	57 [°] (105 [°] /5)	C ₇ H ₃ Cl ₂ NO (188.0)	44.72 1.61 44.49 2.03	7.45 7.43		
3,7-Dichlor-	7-Cl	Ligroin (farbl. breite Prism.)	84 [°] (107 [°] /6)	C ₇ H ₃ Cl ₂ NO (188.0)	44.72 1.61 43.97 2.19	7.45 7.38		
3,5,7-Trichlor-	5,7-Cl ₂	Methanol (farbl. kurze Nadelchen)	51.5 ^{°e)} (127 [°] /6)	C ₇ H ₂ Cl ₃ NO (222.5)	37.81 0.45 38.17 1.52	6.30 47.80 6.23 46.62		
3-Chlor-5-jod-	5-J	Methanol (farbl. Prism.)	73 [°]	C ₇ H ₃ ClINO (279.5)	30.08 1.08 30.11 1.35	5.01 4.79		
3-Chlor-5,7-dijod-	5,7-J ₂	Cyclohexan (farbl. Blättchen)	139 [°] (Subl.)	C ₇ H ₂ Cl ₂ J ₂ NO (405.4)	20.74 0.50 20.80 0.86	3.46 3.49		
3-Chlor-5-nitro-	5-NO ₂	Methanol (farbl. Nadelchen)	84 [°]	C ₇ H ₃ ClN ₂ O ₃ (198.6)	42.33 1.52 42.98 1.88	14.09 17.86 13.62 18.27		
3-Chlor-5-methoxy-	5-OCH ₃	Ligroin (farbl. Nadelchen)	62 [°] (126 [°] /7)	C ₈ H ₆ ClNO ₂ (183.6)	52.33 3.29 52.29 3.89	7.63 7.67		
3-Chlor-7-methoxy-	7-OCH ₃	Methanol (farbl. Blättchen)	64 [°]	C ₈ H ₆ ClNO ₂ (183.6)	52.33 3.29 52.70 3.49	7.63 7.33		
3-Chlor-6-methyl-	6-CH ₃	(farbl. ^{d)} Flüssigkeit bzw. farbl. Krist.)	26 [°] (56 [°] /0.01)	C ₈ H ₆ ClNO (167.6)	57.39 3.61 57.39 3.86	8.36 21.16 8.25 21.56		
3-Chlor-5-methylsulfon-	5-SO ₂ CH ₃	Äthanol (hellgelbe glänzende Blättchen)	147 [°]	C ₈ H ₆ ClNO ₂ S (231.7)	41.46 2.61 41.60 2.94	6.04 5.98		
3-Chlor-5-methoxycarbonyl-	5-CO ₂ CH ₃	Methanol (farbl. Prism.)	88.5 [°] (Subl.) (152 [°] /8)	C ₉ H ₆ ClNO ₃ (211.6)	51.09 2.85 51.20 2.68	6.62 6.48		

^{a)} Riecht bittermandelartig.

^{b)} IR (KBr): 1613 (m); 1493 (m); 1342 (m); 1325 (s); 1220 (m); 1036 (m); 893 (m); 873 (m); 760 (m); 746/cm (s).

^{c)} IR (KBr): 1488 (s); 1282 (ss); 1220 (m); 899 (m); 870 (m); 813 (m); 806 (ss); 781/cm (s).

^{d)} Riecht angenehm, waldmeisterartig.

^{e)} IR (KBr): 1493 (s); 1285 (m); 885 (s); 1235 (m); 862 (s); 763 (m); 744/cm (m).

5-Chlor-3-azido-1,2-benzisoxazol (**3a**): 10.0 g (53.2 mMol) 3,5-Dichlor-1,2-benzisoxazol und 6.9 g (106 mMol) Natriumazid werden in 35 ccm DMSO 30 Min. unter Rühren auf 140[°] erhitzt. Anschließend wird der Ansatz in 300 ccm Wasser eingegossen, das ausgefallene kristalline Rohprodukt zur Reinigung in Cyclohexan aufgenommen, Unlösliches abgetrennt und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Ausb. 8.9 g (86%). Aus Methanol farblose Prismen, Schmp. 68.5[°]. Die Verbindung verpufft beim schnellen Erhitzen mit der Flamme.

C₇H₃ClN₄O (194.6) Ber. C 43.20 H 1.55 N 28.79 Gef. C 43.37 H 1.87 N 28.10

IR (KBr)⁶⁾: 2137 (s); 1499 (s); 1460 (s); 1361 (s); 1310 (s); 1093 (m); 930 (m); 820 (s); 752 (s); 717/cm (m).

⁶⁾ Angegeben werden die Wellenzahlen der stärksten Absorptionsbanden.

5.7-Dichlor-3-azido-1.2-benzisoxazol (**3b**) gewinnt man analog mit 63% Ausb. Aus Ligroin farblose Nadelchen. Schmp. 96° (Subl.).

$C_7H_2Cl_2N_4O$ (229.0) Ber. C 36.71 H 0.88 N 24.47 Gef. C 37.34 H 1.52 N 23.95

IR (KBr)⁶⁾: 2114 (s); 1508 (s); 1464 (s); 1361 (s); 1311 (m); 870 (m); 787 (m); 749 (m); 732/cm (m).

5.7-Dichlor-3-amino-1.2-benzisoxazol (**4**): 2.3 g (10 mMol) **3b** werden auf einmal in ein Gemisch von 5.0 g Natriumdithionit, 40 ccm Äthanol und 10 ccm Wasser gegeben und die Suspension bei 25° kräftig gerührt. Nach etwa 90 Min. ist die Stickstoffentwicklung beendet. Der Kolbeninhalt wird darauf in 100 ccm Wasser eingegossen und das ausfallende Produkt isoliert: 1.25 g (61.5%). Aus Benzol farblose Nadelchen. Schmp. 164.5° (Subl.). Keine Schmp.-Depression mit authent. **4**⁴⁾, übereinstimmende IR-Spektren.

IR (KBr): 3413 (m); 3356 (m); 3279 (m); 3175 (m); 1631 (s); 1550 (s); 1475 (s); 1379 (s); 1163 (m); 862 (m); 851 (s); 781 (s); 752 (m); 706/cm (m).

5-Chlor-3-phenoxy-1.2-benzisoxazol (**5a**): Zu 15.0 g (79.8 mMol) 3.5-Dichlor-1.2-benzisoxazol in 40 ccm DMSO gibt man 10.8 g (88.0 mMol) Na-Phenolat, erhitzt unter Rühren 3 Stdn. auf 160° und gießt in 300 ccm Wasser. Das auskristallisierende Produkt (11.0 g = 56%) bildet aus Methanol farblose, breite Prismen, Schmp. 77.5°.

$C_{13}H_8ClNO_2$ (245.7) Ber. C 63.55 H 3.28 N 5.70 Gef. C 63.56 H 3.48 N 5.76

IR (KBr)⁶⁾: 1527 (s); 1460 (s); 1366 (s); 1316 (m); 1193 (m); 926 (m); 820 (m); 810 (m); 763 (s); 749 (m); 690/cm (m).

5-Chlor-3-äthoxy-1.2-benzisoxazol (**5b**): Zu 18.8 g (0.10 Mol) 3.5-Dichlor-1.2-benzisoxazol in 75 ccm DMSO fügt man 10.2 g (0.15 Mol) Natriumäthylat (frisch bereitet, i. Vak. bei 150° getrocknet), rührt 10 Stdn. bei 140° und trägt anschließend in 400 ccm Wasser ein. Das ausfallende Öl nimmt man in Chloroform auf und destilliert den nach Abdampfen des Lösungsmittels zurückbleibenden Sirup i. Vak.: 3.5 g (17%). Sdp._{0.01} 64°. Das Destillat kristallisiert. Schmp. 49°.

$C_9H_8ClNO_2$ (197.6) Ber. C 54.70 H 4.08 N 7.09 Gef. C 54.12 H 3.77 N 6.91

IR (KBr)⁶⁾: 1550 (s); 1471 (s); 1439 (m); 1370 (m); 1351 (m); 1307 (m); 1255 (m); 1230 (m); 1018 (m); 926 (m); 879 (m); 873 (m); 800/cm (s).

5.7-Dichlor-3-cyclohexylamino-1.2-benzisoxazol (**6a**): 10.0 g (45.0 mMol) 3.5.7-Trichlor-1.2-benzisoxazol werden mit 30 ccm Cyclohexylamin 18 Stdn. auf 110° erhitzt. Man trägt die Reaktionslösung anschließend in 300 ccm Wasser ein und stellt mit Salzsäure auf pH 5–6 ein. Das Reaktionsprodukt kristallisiert aus. Ausb. 4.5 g (35%). Aus Methanol farblose Prismen. Schmp. 149°.

$C_{13}H_{14}Cl_2N_2O$ (285.2) Ber. C 54.75 H 4.95 N 9.83 Gef. C 55.14 H 5.05 N 9.88

IR (KBr)⁶⁾: 3195 (m); 2915 (m); 1565 (s); 1538 (m); 1449 (m); 1399 (m); 1255 (m); 1071 (m); 782/cm (m).

5-Chlor-3-morpholino-1.2-benzisoxazol (**6b**): 10.0 g (53.2 mMol) 3.5-Dichlor-1.2-benzisoxazol werden in 70 ccm Morpholin eingetragen und die Mischung 18 Stdn. auf 110° erwärmt. Beim Eingießen in 300 ccm Wasser kristallisiert das Reaktionsprodukt aus. Ausb. 7.1 g (56%). Aus Äthanol farblose, kleine Prismen. Schmp. 160° (Subl.).

$C_{11}H_{11}ClN_2O_2$ (238.7) Ber. C 55.35 H 4.65 Cl 14.86 N 11.74

Gef. C 55.42 H 4.67 Cl 14.85 N 11.56

IR (KBr)⁶⁾: 1527 (s); 1460 (m); 1443 (m); 1269 (m); 1258 (m); 1242 (m); 1117 (s); 943 (m); 917 (m); 803 (s); 778 (m); 676/cm (m).

Verseifung von 3,5-Dichlor-1,2-benzisoxazol: 2.0 g (10.6 mMol) werden in 30 ccm Äthoxy-äthanol gelöst und 2 ccm 10 n NaOH zugesetzt. Man kocht 18 Std. unter Rückfluß, gießt in 100 ccm Wasser ein, trennt etwas flockiges Nebenprodukt ab, schüttelt das Filtrat mit Äther aus und säuert darauf die wäßr. Phase mit konz. Salzsäure an. Das ausfallende Kristallinat (0.5 g = 28 %) bildet aus Methanol farblose Prismen. Schmp. 222° (Subl.). Keine Schmp.-Depression mit authent. 5-Chlor-3-hydroxy-1,2-benzisoxazol¹¹, übereinstimmende IR-Spektren.

IR (KBr)⁶: 3077—2564 (m); 1626 (m); 1563 (s); 1515 (m); 1449 (m); 1299 (s); 952 (m); 873 (m); 816 (s); 797 (s); 658/cm (s).

Alle Schmelzpunkte wurden auf einem Kupferblock gemessen und sind unkorrigiert. Zur Aufnahme der IR-Spektren diente das IR-Spektrometer-21 der Fa. Perkin-Elmer.

[189/67]