

41. Photochemie von Benzisoxazolen

(vorläufige Mitteilung)

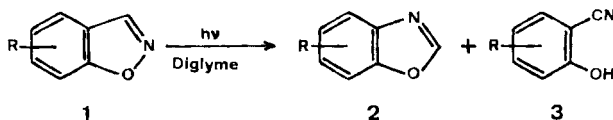
von **W. Heinzelmann** und **M. Märky**

Physikalisch-Chemisches Institut der Universität Zürich

(7. I. 74)

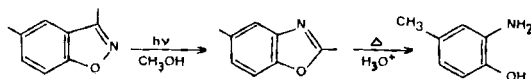
Summary. The photochemical behaviour of benzisoxazoles **1** is remarkably solvent-dependent: Irradiation in H₂O or CH₃OH leads to benzoxazoles **2** in a virtually quantitative yield. However, at low concentrations of H₂O or CH₃OH in acetonitrile or hexane, photolysis of 3-alkyl-benzisoxazoles **1b–1e** yields salicylamides **4** and salicyesters **5**, while under these conditions *o*-cyanophenol (**3a**) is the only photoproduct of benzisoxazole (**1a**). The course of these photochemical reactions is discussed from the standpoint of solvent-dependence, multiplicity and the behaviour at low temperatures.

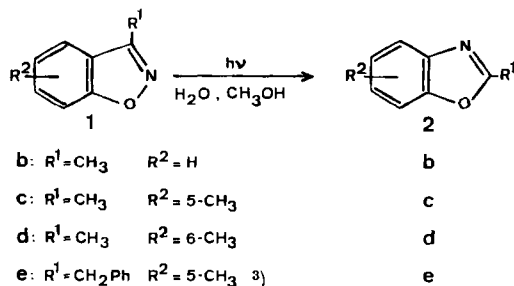
Vor einiger Zeit wurde kurz über das photochemische Verhalten von Benzisoxazolen in neutralen Lösungsmitteln berichtet [1]. Die Bestrahlung von Benzisoxazolen **1** mit einem Hg-Hochdruckstrahler in Diglyme als Lösungsmittel führte zu Benzoxazolen **2** und Salicylnitrilen **3**.



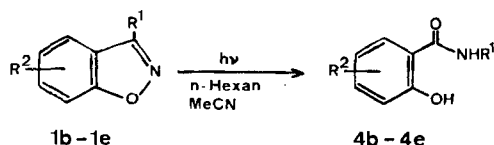
Unser Interesse galt besonders den in 3-Stellung alkylierten Benzisoxazolen, die bei analogem photochemischem Verhalten 2-Alkyl-benzoxazole und O-alkylierte Salicylnitrile liefern könnten. Bestrahlung von vier verschiedenen substituierten 3-Alkylbenzisoxazolen (**1b–1e**) in verschiedenen Lösungsmitteln führt in keinem Fall zu Salicylnitrilen¹⁾, hingegen lieferte Bestrahlung in Wasser oder Methanol jeweils praktisch quantitativ die entsprechenden Benzoxazole **2b–2e**²⁾.

- 1) Präparative Bestrahlungen wurden mit einem Hg-Hochdruckstrahler der Firma *Quarzlampengesellschaft Hanau m.b.H.* (TQ 150) in einer Umlaufapparatur bei Konzentrationen um $10^{-3}M$ bei Raumtemperatur durchgeführt. Der Reaktionsverlauf wurde ständig mit Hilfe von UV.-Spektren verfolgt.
- 2) Die relative Position der Substituenten am Benzolkern bleibt bei dieser Isomerisierung erhalten. Dies konnte durch Hydrolyse des aus **1c** entstandenen Benzoxazols **2c** gezeigt werden, wobei das Hydrolyseprodukt durch Vergleich mit authentischem Material als 2-Amino-4-methyl-phenol identifiziert werden konnte:

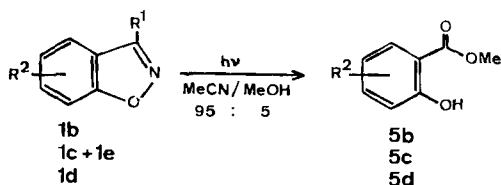




Ein ganz anderes photochemisches Verhalten zeigen die Benzisoxazole **1b–1e** dagegen in apolaren oder polaren aprotischen Lösungsmitteln. Neben geringen Mengen an Benzoxazolen wurden in guten Ausbeuten die sekundären Salicylamide **4b–4e** gefunden⁴⁾.



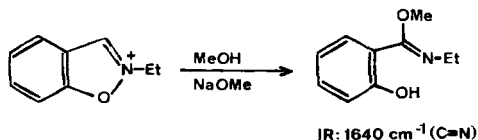
Da die Bildung der Salicylamide **4** formal als Anlagerung einer Molekel Wasser betrachtet werden kann, stellte sich die Frage, ob auch andere Molekeln vom HX-Typ wie z. B. Alkohole photochemisch eingebaut werden können. Bestrahlung der Benzisoxazole **1b–1e** in Acetonitril/Methanol 95:5 lieferte tatsächlich neben Spuren von Benzoxazolen und Salicylamiden hauptsächlich die Salicylester **5b–5d**⁴⁾.



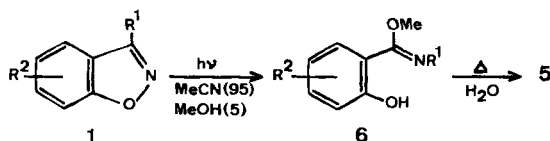
Ein Vergleich der während der Bestrahlung aufgenommenen UV.-Spektrn mit den Absorptionsspektren der isolierten Salicylester deutete darauf hin, dass photochemisch nicht direkt die später isolierten Produkte entstehen. IR.-Spektrn, die unmittelbar nach monochromatischer Bestrahlung und schonendem Einengen der Reaktionslösungen aufgenommen wurden, zeigen keine Banden im Bereich von $3600\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$ (OH), dafür eine starke Bande bei 1640 cm^{-1} . Sehr ähnliche IR.-Spektrn findet man, wenn 2-Äthyl-benzisoxazolium-tetrafluoroborat in Methanol mit wenig Natriummethylat versetzt wird. Das dabei entstehende Produkt wurde von *Kemp & Woodward* [4] als Iminoäther charakterisiert:

³⁾ **1e** wurde aus 2-Hydroxy-5-methyldesoxybenzoin [2] nach dem Verfahren von *Lindemann & Thiele* [3] hergestellt. Alle spektralen Daten sind mit der angegebenen Struktur in Einklang.

⁴⁾ IR., NMR.- und Massenspektren stimmen mit den angegebenen Strukturen in allen Fällen überein. Z. T. konnten die Produkte auch mit authentischem Material verglichen werden.

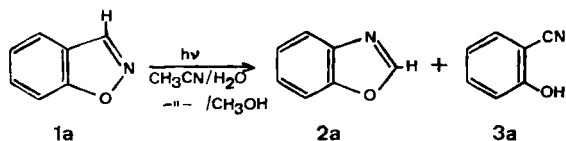


Aufgrund des ebenfalls direkt nach Bestrahlung aufgenommenen Massenspektrums und der erwähnten IR.-Daten schreiben wir dem Primärprodukt daher die Struktur eines Iminoäthers **6** zu⁵⁾.



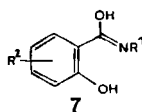
Die Bildung der Salicylamide **4** und Iminoäther **6** erfordert eine Wanderung der Alkylgruppe R¹ von C(3) an das Stickstoffatom. Diese Wanderung erfolgt rein intramolekular, wie aus einem Experiment hervorgeht, bei dem ein Gemisch von **1d** und **1e** bestrahlt wurde. Es konnten dabei lediglich die Amide **4d** und **4e**, jedoch keinerlei Kreuzprodukte nachgewiesen werden.

Erwähnenswert und mechanistisch von Bedeutung ist schliesslich auch die Tatsache, dass im Falle des unsubstituierten Benzisoxazols **1a** auch unter den bei der Untersuchung der 3-Alkyl-benzisoxazole verwendeten Bestrahlungsbedingungen lediglich Benzoxazol **2a** und Salicylnitril **3a** gebildet wird, ein Einbau von Wasser oder Methanol also nicht nachgewiesen werden kann⁶⁾.



Auffallendstes Merkmal der oben beschriebenen photochemischen Reaktivität der Benzisoxazole ist ihre Lösungsmittelabhängigkeit, die in Tabelle 1 nochmals zusammengestellt ist.

- ⁵⁾ Erwähnenswert ist, dass bei Bestrahlung in Hexan auch die Salicylamide erst bei der Aufarbeitung aus einem Primärprodukt entstehen, welches z. B. durch blosses Erwärmen in das Amid übergeführt werden kann. IR.- und Massenspektren lassen mit grosser Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen von Iminoalkoholen der Struktur **7** schliessen.



- ⁶⁾ Ferris *et al.* [5] fanden bei Bestrahlung von **1a** in Essigsäure Formylaminophenol, das formal ebenfalls einem Einbau von Wasser entspricht. Hierbei handelt es sich aber offensichtlich um eine andersartige Reaktion.

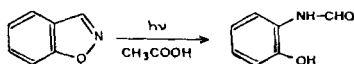


Tabelle 1. *Präparative Ausbeuten photochemischer Umsetzungen von Benzisoxazolen.*

Benzisoxazol	Lösungsmittel	Benzoxazole	Salicylamide	Salicylester	Salicylnitrile
1a	Wasser	>90%	-	-	-
	Methanol	>90%	-	-	-
	Hexan	-	-	-	>90%
1b-1e	Wasser	>90%	-	-	-
	Methanol	>90%	-	-	-
	Hexan(feucht)	0-5%	>90%	-	-
	Acetonitril	0-20%	30-50%	30-50%	-
	Methanol				
Wasser 94:5:1					

Interessant ist vor allem die Tatsache, dass die eine Addition von Wasser resp. Methanol erfordernde Bildung von Salicylamiden resp. Salicylestern in reinem Wasser oder Methanol nicht erfolgt. Die Lösungsmittelabhängigkeit kann demnach nicht dadurch zustande kommen, dass ein direkter Vorläufer des Benzoxazols durch bimolekulare Reaktion mit dem Lösungsmittel abgefangen wird. Einen detaillierten Einblick in den tatsächlichen Reaktionsmechanismus liefert eine Analyse der Quantenausbeuten (Tabelle 2). Lediglich die Quantenausbeuten der Benzoxazolbildung zeigen eine sehr starke Abhängigkeit von der Polarität des Lösungsmittels. Die Bildung von Salicylnitril aus **1a** und die Bildung von Salicylamiden aus **1b-1e** ist dagegen praktisch unabhängig vom Lösungsmittel⁷⁾.

Tabelle 2. *Quantenausbeuten der Bildung von Benzoxazolen (a) und Salicylamiden resp. Salicylestern (b) aus Benzisoxazolen.* Die unter b) in Klammern stehenden Quantenausbeuten des Benzisoxazols **1a** gelten für die Bildung von Salicylnitril⁸⁾.

Benzisoxazol	<i>n</i> -Hexan		Acetonitril		Methanol		Wasser	
	a	b	a	b	a	b	a	b
1a	0,00	(0,06)	0,17	(0,06)	0,18	(0,07)	0,15	(0,01)
1b	0,007	0,01	0,01	0,02	0,22	0,01	0,13	0,02
1c	0,00	0,015	0,00	0,02	0,17	0,01	0,20	0,01
1d	0,005	0,01	0,003	0,02	0,06	0,02	0,11	0,02
1e	0,00	0,04	0,00	0,04	0,03	0,02	0,03	0,03

Diese Resultate lassen den Schluss zu, dass es sich bei der Isomerisierung zu Benzoxazolen einerseits und der Bildung von Salicylamiden und Salicylestern andererseits um zwei bereits in einem photochemischen Primärprozess getrennte Reak-

⁷⁾ Die einzige Ausnahme, nämlich die starke Abnahme der Nitrilausbeute in reinem Wasser, ist sehr wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass Salicylnitril seinerseits in reinem Wasser (nicht jedoch in den andern Lösungsmitteln) photochemisch quantitativ Benzoxazol liefert [7].

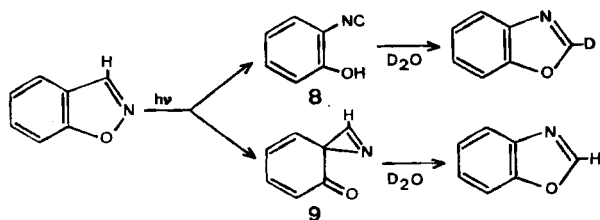
⁸⁾ Alle Quantenausbeuten wurden mit Hilfe eines in unserem Institut gebauten photoelektrischen Quantenflussmeters bestimmt [6]. Es handelt sich um gerundete Werte (relativer Fehler der Messungen 5%).

tionen handelt, von denen nur eine lösungsmittelabhängig ist. Ausserdem scheint die Bildung von Salicylnitril aus **1a** und die Bildung von Salicylamiden und Salicylestern aus **1b–1e** prinzipiell nach demselben Mechanismus zu verlaufen.

Auf eine prinzipielle Verwandtschaft dieser beiden zu sehr verschiedenen Produkten führenden Reaktionen deutet auch das photochemische Verhalten bei sehr tiefen Temperaturen hin: Bestrahlung von **1a** bei -196°C liefert sowohl in Kohlenwasserstoffglas als auch in 95% Äthanol ausschliesslich Salicylnitril **2a**. Unter identischen Reaktionsbedingungen zeigen auch die 3-Alkyl-benzisoxazole vollständige Unterdrückung der Isomerisierung, wobei hier ausschliesslich Salicylamide und Salicylester isoliert werden.

Wesentliche Unterschiede im photochemischen Verhalten zwischen Benzisoxazol (**1a**) einerseits und den 3-Alkyl-benzisoxazolen **1b–1e** andererseits sind dagegen im Temperaturbereich zwischen -20°C und -140°C zu finden. **1a** liefert bei Temperaturen unter -20°C in parallel verlaufenden Reaktionen (saubere isosbestische Punkte, keine Induktionsperiode) direkt Salicylnitril und ein Produkt mit einem Absorptionsmaximum bei 288 nm^9 , welches sich oberhalb -20°C rasch in Benzoxazol umwandelt. 3-Alkylbenzisoxazole dagegen liefern auch bei -140°C noch direkt die entsprechenden Benzoxazole und parallel dazu ein Produkt mit langwelligem Absorptionsmaximum im Bereich von $350\text{--}380\text{ nm}$. Dieses Produkt ist photochemisch stabil, wandelt sich jedoch thermisch oberhalb etwa -120°C über mindestens eine Zwischenstufe (keine isosbestischen Punkte) je nach Lösungsmittel in Salicylamid oder Salicylester um.

Für die erwähnte Vorstufe des Benzoxazols wurde bereits von *Ferris et al.* [5] aufgrund von Tieftemperatur-IR.-Spektren die Struktur eines Isonitrils **8** vorgeschlagen. Diese Struktur ist auch mit dem von uns gefundenen UV.-Spektrum und der chemischen Reaktivität gut vereinbar. Einen weiteren Beweis für das Auftreten eines Zwischenproduktes, in welchem das H-Atom an C(3) abgespalten ist, liefert das Ergebnis einer Bestrahlung von **1a** in reinem D_2O . Das dabei entstehende Benzoxazol hat an C(2) quantitativ Deuterium eingebaut (NMR.-Beweis). Dies spricht für das Auftreten eines Isonitrils **8**, schliesst dagegen einen Mechanismus über eine Spiroazirin-Zwischenstufe **9** aus¹⁰).

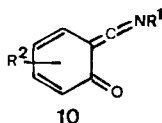


Für das langwellig absorbierende Zwischenprodukt der 3-Alkylbenzisoxazole schlagen wir die Struktur eines Keto-ketenimins **10** vor, die mit den gemessenen UV.-Spektren und der chemischen Reaktivität in gutem Einklang steht. Ketenimine der

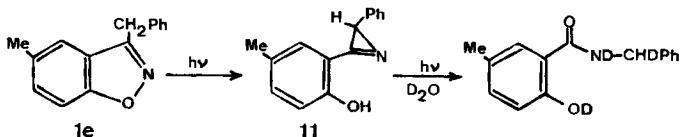
⁹⁾ Die Wellenlängenangaben beziehen sich auf Äthanol als Lösungsmittel. Das beschriebene Verhalten ist jedoch auch in Kohlenwasserstoffen zu finden.

¹⁰⁾ Reaktion über ein Spiroazirin **9** würde dem von *Singh & Ullman* [8] nachgewiesenen Mechanismus der Isoxazol-Oxazol-Umlagerung entsprechen.

Struktur **10** sind auch Zwischenprodukte in der thermischen Umwandlung von Benzisoxazoliumsalzen zu Salicylamiden und Salicylestern [4]¹¹).



Ausser diesen beiden Zwischenprodukten konnten im gesamten Temperaturbereich zwischen +25°C und -196°C keine weiteren Vorstufen nachgewiesen werden. In jedem Fall treten bei der Bestrahlung saubere isobestische Punkte auf, und es kann keinerlei Induktionsperiode oder Abhängigkeit der Quantenausbeute von der Lichtintensität nachgewiesen werden. Das Auftreten weiterer längerlebiger Zwischenprodukte, die thermisch oder in einem zweiten photochemischen Schritt schliesslich zu den erwähnten Produkten führen, kann daher ausgeschlossen werden. Insbesondere kann die Wanderung des Alkylrestes von C(3) an den Stickstoff nicht über ein intermediär gebildetes Azirin des Typs **11** verlaufen¹²).



Abgesehen davon, dass spektroskopisch kein Zwischenprodukt dieser Struktur nachgewiesen werden konnte, spricht auch das Resultat einer Bestrahlung von **1e** in einem Gemisch von Acetonitril und 5% D₂O gegen einen solchen Mechanismus. Es tritt dabei kein Deuterium-Einbau in die Alkylseitenkette ein (NMR.-Beweis), was bei einer über **11** verlaufenden Reaktion der Fall sein müsste.

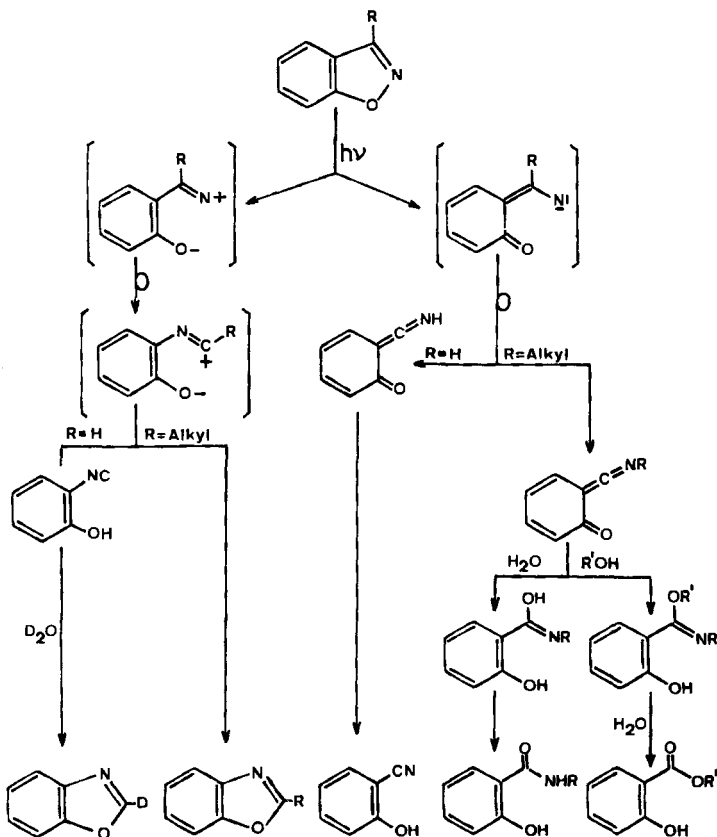
Der in *Schema 1* dargestellte Reaktionsmechanismus lässt eine Deutung aller experimentellen Ergebnisse zu. Die starke Lösungsmittelabhängigkeit der Bildung von Benzoxazolen kommt z. B. dadurch zustande, dass in unpolaren, schlecht solvatisierenden Lösungsmitteln das primär erzeugte Zwitterion zu kurzlebig für eine Umlagerung vom *Beckmann*-Typ ist und sich rasch wieder zum Ausgangsprodukt cyclisiert.

Neuere, noch nicht abgeschlossene Untersuchungen lassen den Schluss zu, dass das unpolare Primärprodukt aus dem Triplett-Zustand des Benzisoxazols entsteht, während die Isomerisierung zu Benzoxazolen eine Singulett-Reaktion ist. Möglicherweise liegt auch das unpolare Primärprodukt selbst noch als Triplett-Zustand vor. Dies würde eine Erklärung für den früher erwähnten Umstand liefern, dass eine Umwandlung der beiden Primärprodukte ineinander nicht stattfindet, obwohl im Reaktionsschema lediglich zwei mesomere Grenzstrukturen ein und derselben Molekel gezeichnet sind. Andererseits sind auch andere unpolare Strukturen (z. B. Benzoxeten-Derivate) mit den nachgewiesenen Folgereaktionen vereinbar. Zu diesem Problem sind weitere Untersuchungen geplant.

¹¹) Kürzlich wurde von *Sato et al.* [9] für die photochemische Umwandlung von Isoxazolen in Iminoäther ebenfalls eine Keto-ketenimin-Zwischenstufe vorgeschlagen.

¹²) Azirine dieser Struktur könnten photochemisch über eine Ringöffnung zu den von uns gefundenen Produkten führen [10].

Schema 1. Reaktionsmechanismus der photochemischen Umwandlungen von Benzisoxazolen.



Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die Unterstützung dieser Arbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Göth & H. Schmid, *Chimia* 20, 148 (1966).
- [2] K. v. Auwers, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 53, 2277 (1920).
- [3] H. Lindemann & H. Thiele, *Liebigs Ann. Chem.* 449, 80 (1926).
- [4] D. S. Kemp & R. B. Woodward, *Tetrahedron* 21, 3019 (1965).
- [5] J. P. Ferris, F. R. Antonucci & R. W. Trimmer, *J. Amer. chem. Soc.* 95, 919 (1973).
- [6] W. Heinzelmann & E. Hubacher, in Vorbereitung.
- [7] J. P. Ferris & F. R. Antonucci, *Chem. Commun.* 1972, 126.
- [8] B. Singh & E. F. Ullman, *J. Amer. chem. Soc.* 89, 6911 (1967).
- [9] T. Sato, K. Yamamoto & K. Fukui, *Chemistry Letters* 1973, 111.
- [10] M. Märky, Dissertation Universität Zürich (1971). H. Giezendanner, M. Märky, B. Jackson, H.-J. Hansen & H. Schmid, *Helv.* 55, 745 (1972).