

41. Eine einfache Methode zur Herstellung von Benzoxazolen

von Zdenek Seha¹⁾ und Claus D. Weis

Division Farbstoffe-Chemikalien, Ciba-Geigy AG, 4002 Basel

(16.1.80)

A Facile Method for the Synthesis of Benzoxazoles

Summary

The preparation of benzoxazoles by a facile one-pot reaction is reported. The reaction of carboxylic acids with 2-chloro-*N*-methyl- Δ^1 -pyrrolinium chloride in an excess of *N*-methyl-2-pyrrolidone afforded carboxylic acid chlorides which were converted subsequently to their 2-hydroxyanilides by addition of 2-aminophenols. Cyclization of the 2-hydroxy-anilides at elevated temperatures furnished the benzoxazoles in high yield and purity.

Der meistverwendete Syntheseweg zur Herstellung von Benzoxazolderivaten benützt die Reaktion von 2-Aminophenolen mit Carbonsäuren, Carbonsäureanhydriden oder -chloriden [1] [2], wie bereits *Ladenburg* 1876 [3] bei der Synthese von 2-Methylbenzoxazol aus 2-Amino-phenol und Essigsäureanhydrid gezeigt hat. Das Zusammenschmelzen einer Carbonsäure mit 2-Aminophenolen kann jedoch nur selten angewendet werden. In einigen Fällen führt die Reaktion der freien Carbonsäure mit 2-Aminophenolen in Polyphosphorsäure als Cyclisierungsmittel zu den entsprechenden Benzoxazolderivaten [4] [5]. Die Verwendung von Polyphosphorsäure hat wegen der Empfindlichkeit der Reaktionspartner und auch wegen der auftretenden Korrosionsprobleme in der Technik nur beschränkte Anwendung erlangt. Statt Polyphosphorsäure wurden auch Borsäure, Toluolsulfonsäure oder Zinkchlorid in inerten Lösungsmitteln als Katalysatoren zur Wasserabspaltung benützt.

Man konnte auch ein *in situ* erzeugtes Carbonsäurechlorid mit 1-Amino-2-hydroxy-aromaten zum Amid umsetzen und dieses dann (evtl. nach Isolierung des Zwischenproduktes) durch Zugabe des Katalysators cyclisieren [4]. Als Lösungsmittel wurden u. a. 1,2-Dichlorbenzol, Trichlorbenzol, Diäthylenglykol, Glycerin und Nitrobenzol verwendet [6-12].

Auch die Cyclisierung von anderen Carbonsäurederivaten, wie Estern, Amiden oder den Nitrilen mit 1-Amino-2-hydroxy-aromaten zu Benzoxazolen wurde beschrieben [13-17].

¹⁾ Autor, an welchen Korrespondenz zu richten ist.

weiter um zum Addukt **3**, das thermisch instabil ist und unter Abspaltung von Chlorwasserstoff (der jedoch als *N*-Methyl-2-pyrrolidiniumchlorid (**5**) gebunden bleibt) das Säurechlorid **4** ergibt. *Zaoral & Arnold* [23] haben bereits früher darauf hingewiesen, dass Verbindungen vom Typ **3** sich auch direkt mit Aminen zu Säureamiden umsetzen können. Das Säurechlorid **4** reagiert dann mit *o*-Aminophenolen (**6**) weiter zum 2-Hydroxysäureamid **7**. Der abgespaltene Chlorwasserstoff wird wiederum von überschüssigem NMP als Hydrochlorid gebunden. Bei Temperaturerhöhung tritt dann unter Wasserabspaltung der Ringschluss zum Benzoxazolderivat **8** ein.

Diese Methode lässt sich auch als Eintopfverfahren durchführen. Die Umsetzung einer Carbonsäure zum Addukt **3** wurde vorteilhaft bei Temperaturen zwischen 5–15° ausgeführt. Die Carbonsäure wurde dabei in überschüssigem wasserfreiem NMP gelöst oder suspendiert und unter Kühlung bei 5–15° Thionylchlorid zugegeben. Dann wurde ein *o*-Aminophenol zugegeben, wobei die Temperatur leicht anstieg. Das entstandene Amid **7** war in allen von uns untersuchten Fällen in überschüssigem NMP gut löslich. Mit gleichem Erfolg konnten anstelle der freien *o*-Aminophenole auch deren Salze (wie Hydrochloride u. a.) verwendet werden, was besonders bei schlecht kristallisierenden Aminen von Vorteil ist. Nach Zugabe der *o*-Aminophenole wurde die Temperatur erhöht, in der Regel auf 120–200°, entsprechend der Reaktivität der Reaktionspartner. Einige der in NMP schwer löslichen Produkte schieden sich rein aus der Reaktionslösung ab.

Die Geschwindigkeit des Ringschlusses war von Fall zu Fall verschieden. In den meisten Fällen wurden bei einer Reaktionsdauer von wenigen Minuten Ausbeuten von über 70% erreicht. Zum vollständigen Umsatz war jedoch eine Reaktionsdauer von 30 Minuten bis mehreren Stunden erforderlich.

Das bei der Reaktion entstehende und in NMP gelöste Schwefeldioxid entwich dann bei Temperaturen von 100–150°. Der entstehende Chlorwasserstoff bildete zunächst *N*-Methyl-2-pyrrolidiniumchlorid (**5**), das in Form weisser, stark hygroskopischer Kristalle isoliert wurde. Es ist in NMP bis ca. 130° stabil. Bei weiterer Temperaturerhöhung zersetzte es sich und beim Erhitzen auf ca. 200° war nach mehreren Stunden die Lösung frei von Chlorwasserstoff. Auch bei der Ringschlussreaktion, bei der **5** als Katalysator beteiligt ist, wird infolge der Zersetzung von **5** eine langsame Chlorwasserstoffabspaltung beobachtet. Das NMP selbst ist unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen (in Anwesenheit des Hydrochlorids **5** sowie des Reaktionswassers) sehr stabil, und nur etwa 1% wurde zum 4-Methylaminobuttersäurehydrochlorid hydrolysiert. Das verwendete NMP konnte deshalb durch Destillation regeneriert werden.

Die in NMP unlöslichen Reaktionsprodukte wurden dann nach Abkühlung durch Filtration getrennt und mit NMP gewaschen. Da die Verunreinigungen sehr gut in NMP löslich sind, wurden sehr reine Produkte erhalten, was insbesondere bei den technisch wertvollen optischen Aufhellern von grosser Wichtigkeit ist.

Die in NMP löslichen Produkte hingegen wurden durch Verdünnen der Reaktionslösung mit Wasser, Filtration und Umkristallisation aus geeignetem Lösungsmittel isoliert und gereinigt.

Bei Verwendung von anderen Säureamiden (wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid u. ä.) und anderen Chlorierungsmitteln (Phosgen, Oxalylchlorid) waren

die Ausbeuten wesentlich niedriger und auch die Reinheit der Produkte erreichte nicht den Grad, der nach dem obigen Verfahren erzielt wurde.

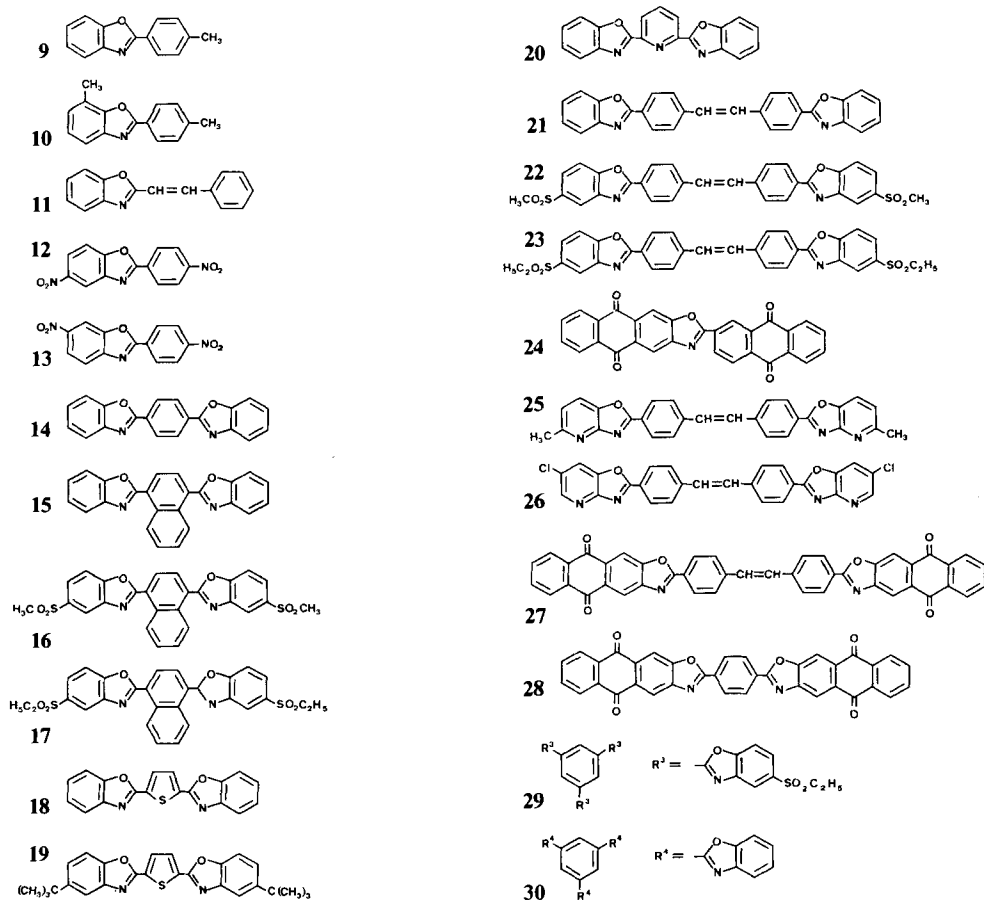
In der Tabelle sind die nach diesem Verfahren hergestellten Produkte aufge-

Tabelle. Daten der Verbindungen 9-30 und ihrer Herstellung

| Nr. | Reak- tions- dauer Std. | Reak- tions- tempe- ratur | Aus- beute % | Smp. | Bemerkungen, Literaturdaten |
|-----|----------------------------------|------------------------------------|--------------------|----------|--|
| 9 | 2 | 145° | 92 | 115-116° | Lit.: Smp. 115,5-116° [28] |
| 10 | 3 | 145° | 90 | 88-89° | Lit.: Smp. 86-87° [29] |
| 11 | 3 | 145° | 76 | 82° | Lit.: Smp. 80-81,5° [28] |
| 12 | 0,5 | 200° | 75 | 254-255° | Lit.: Smp. 258-259° [28] |
| 13 | 0,5 | 200° | 86 | 216-217° | Lit.: Smp. 219,5-220,5° [28] |
| 14 | 3 | 145° | 89 | 340-341° | Lit.: Smp. 339-341° [28] |
| 15 | 6 | 170° | 85 | 214-215° | Lit.: Smp. 215-217° [30] |
| 16 | 3,5 | 200° | 79 | 332-333° | Lit.: Smp. 331-332° [10] |
| 17 | 3,5 | 200° | 80 | 285-286° | Lit.: Smp. 283,5-284° [10] |
| 18 | 3 | 200° | 89 | 216-217° | Lit.: Smp. 216-217° [4], [26] |
| 19 | 3 | 200° | 78 | 198-199° | Lit.: Smp. 199-200° [26] |
| 20 | 3 | 200° | 84 | 296-297° | C ₁₉ H ₁₁ N ₃ O ₂ Ber. C 72,84 H 3,54 N 13,41% (313,32) Gef. ,, 72,74 ,, 3,68 ,, 13,52% Lit.: Smp. 120° [33] ^{a)} |
| 21 | 3 | 200° | 88 | > 350° | Lit.: Smp. > 350° [27] |
| 22 | 3 | 200° | 87 | > 350° | Lit.: Smp. 383-385° [31] |
| 23 | 3 | 200° | 81 | 340-341° | Lit.: Smp. 339-340° [31] |
| 24 | 3 | 200° | 58 | > 350° | C ₂₉ H ₁₃ NO ₅ Ber. C 76,48 H 2,88 N 3,07% (455,43) Gef. ,, 76,25 ,, 2,72 ,, 3,19% λ _{max} (ε) 292 nm (49000), 350 nm (21800) Lit.: keine Angaben von physikalisch-chem. Daten [34] |
| 25 | 12 | 140° | 28 | > 350° | C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ Ber. C 75,66 H 4,54 N 12,60% (444,47) Gef. ,, 75,31 ,, 4,65 ,, 12,41% λ _{max} (ε) 380 nm (63700) |
| 26 | 10 | 140° | 37 | > 350° | C ₂₆ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O ₂ Ber. C 64,34 H 2,90 Cl 14,61 N 11,55% (485,30) Gef. ,, 64,16 ,, 2,94 ,, 14,78 ,, 11,61% λ _{max} (ε) 361 nm (35400) |
| 27 | 2 | 200° | 82 | > 350° | C ₄₄ H ₂₂ N ₂ O ₆ Ber. C 78,33 H 3,29 N 4,15% (674,67) Gef. ,, 78,19 ,, 3,18 ,, 4,07% λ _{max} = 355, 452 nm ε = 23000, 15000 |
| 28 | 3 | 200° | 78 | > 350° | C ₃₆ H ₁₆ N ₂ O ₆ Ber. C 75,52 H 2,82 N 4,89% (572,53) Gef. ,, 75,34 ,, 2,67 ,, 4,88% λ _{max} = 340, 425 nm ε = 11000, 10000 |
| 29 | 3 | 200° | 87 | 320-321° | C ₃₃ H ₂₇ N ₃ O ₉ S ₃ Ber. C 56,16 H 3,86 N 5,95 S 13,63% (705,77) Gef. ,, 55,93 ,, 3,91 ,, 6,04 ,, 13,70% λ _{max} = 305 nm, ε = 84000 |
| 30 | 3 | 200° | 91 | > 350° | C ₂₇ H ₁₅ N ₃ O ₃ Ber. C 75,52 H 3,52 N 9,79% (429,44) Gef. ,, 75,35 ,, 3,62 ,, 9,89% λ _{max} = 308 nm, ε = 25000 Lit.: keine Angaben von physikalisch-chem. Daten [35] |

^{a)} Die Literaturangaben konnten nicht bestätigt werden.

Tabelle (Fortsetzung)



führt. Die Verbindungen **25–29** sind in der Literatur bisher nicht beschrieben und deshalb durch ihre ausführlichen physikalischen und chemischen Daten belegt worden.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Von allen in der *Tabelle* aufgeführten Verbindungen wurden für C, H und N (evtl. auch Cl und S) Elementaranalysen durchgeführt, die eine maximale Abweichung von $\pm 0,3\%$ von den theoretisch berechneten Werten ergaben. Schmelzpunkte wurden mit der *Tottoli*-Apparatur (*Büchi*) bzw. Mikroschmelzpunktapparatur (*Kofler*-Mikroheiztisch, *Reichert*) bestimmt und sind korrigiert (Standardsubstanzen). Technische Reagentien wurden durch Umkristallisation oder Destillation gereinigt. Naphthalin-1,4- und *trans*-Stilben-4,4'-dicarbonsäure wurden nach den unten beschriebenen Methoden gereinigt.

Naphthalin-1,4-dicarbonsäure. Die Säure wurde nach [24] hergestellt und wie folgt gereinigt: Naphthalin-1,4-dicarbonsäure roh (Gehalt *ca.* 92%) wurde in der *ca.* 10fachen Menge Wasser, die

2 Mol-Äquiv. Natriumhydroxid (auf 100proz. Säure bezogen) enthielt, suspendiert, auf 95° erwärmt und 15 Min. gerührt. Die dunkelbraune Suspension wurde auf RT. abgekühlt (pH 4,7), die ausgeschiedenen Verunreinigungen abfiltriert und mit angesäuertem Wasser (pH 4,7) gewaschen. Das Filtrat wurde mit Wasser verdünnt (Konzentration der Säure ca. 5%), die Lösung auf ca. 95° erwärmt und mit 2,2 Mol-Äquiv. Salzsäure angesäuert. Die ausgeschiedene Säure wurde abfiltriert, mit heissem Wasser neutral gewaschen und getrocknet (Gehalt 99,5%).

trans-Stilben-4,4'-dicarbonsäure. Die Säure wurde nach [25] durch Dehydrodimerisierung von *p*-Toluylsäure mit Schwefel hergestellt. Die Rohsäure enthielt ca. 6-8% Verunreinigungen (nach [25] als «Polysäuren» bezeichnet), die folgendermassen entfernt wurden: *trans*-Stilben-4,4'-dicarbonsäure roh (intensiv gelb) wurde in der ca. 8fachen Menge Wasser, das 2 Mol-Äquiv. Methylamin enthielt, suspendiert und bei RT. ca. 30 Min. gerührt. Die ungelösten Verunreinigungen wurden abfiltriert, das Filtrat auf ca. 90° erwärmt und mit 2,5 Mol-Äquiv. Salzsäure angesäuert. Die ausgeschiedenen weissen Kristalle der Säure wurden abfiltriert, mit heissem Wasser neutral gewaschen und getrocknet (Gehalt \geq 99%). Diese Reinigung der Säure ist wesentlich einfacher als das in [25] angegebene Verfahren.

Benzoxazol-derivate. Mit den Herstellungsvorschriften A und B werden typische Beispiele gegeben, die jedoch nur durch die unterschiedlichen Konzentrationen der Ausgangsprodukte und in der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches voneinander abweichen. Alle Versuche wurden unter Feuchtigkeitsausschluss und gutem Rühren ausgeführt.

Vorschrift A. - 2-[4'-Benzoxazol-2-yl-stilben-4-yl]benzoxazol (21). Zu einer auf 15° gekühlten und unter N₂ gerührten Suspension von 26,82 g (0,1 mol) *trans*-Stilben-4,4'-dicarbonsäure in 200 ml NMP wurden 28,56 g (0,24 mol) Thionylchlorid innerhalb 30 Min. getropft. Nach 30 Min. Rühren bei 25° wurden 23,98 g (0,22 mol) 2-Aminophenol portionsweise eingetragen, wobei die Temperatur auf 40° anstieg. Bei Erwärmen auf 110° entstand zunächst eine dunkelbraune Lösung und SO₂ entwich. Nach ca. 30 Min. betrug die Temperatur 140°, es entwickelte sich wenig Chlorwasserstoff und das Produkt kristallisierte aus. Nach 3 Std. wurde das Gemisch auf 25° abgekühlt, die Kristalle abfiltriert, mit NMP (bis zum Abflauen eines farblosen Filtrates) gewaschen, anschliessend mit Wasser gewaschen und i.V. bei 100° getrocknet. Ausbeute 36,6 g (88,2%). Smp. > 350°.

C₂₈H₁₈N₂O₂ (414,46) Ber. C 81,14 H 4,38 N 6,76% Gef. C 81,11 H 4,50 N 6,82%

Vorschrift B. - 7-Methyl-2-(4-methylphenyl)benzoxazol (10). Zu einer auf 10° gekühlten und unter N₂ gerührten Suspension von 13,61 g (0,1 mol) 4-Toluylsäure in 60 ml NMP wurden 14,28 g (0,12 mol) Thionylchlorid innerhalb 30 Min. getropft. Nach 15 Min. Rühren bei 25° wurden 16,75 g (0,105 mol) 2-Amino-6-methylphenolhydrochlorid eingetragen, wobei die Temperatur um ca. 10° anstieg. Beim Erwärmen wurde bei 100° SO₂ abgegeben und bei 140° entstand wenig HCl. Nach 2,5 Std. wurde auf 40° abgekühlt und die dunkelbraune Lösung unter schnellem Rühren auf ein Gemisch aus 50 ml Wasser, 50 g Eis und 30 ml 30proz. NaOH-Lösung gegossen. Das Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser neutral gewaschen und i.V. bei 60° getrocknet. Durch Umkristallisation aus Ligroin wurden 20,1 g (90%) Produkt vom Smp. 88-89° erhalten.

C₁₅H₁₃NO (223,28) Ber. C 80,69 H 5,87 N 6,27% Gef. C 80,61 H 5,92 N 6,34%

Isolierung von N-Methyl-2-pyrrolidiniumchlorid (5). Zu einer Lösung von 0,1 mol NMP in Diäthyläther wurde unter Kühlung 0,1 mol HCl eingeleitet. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert, mit Diäthyläther gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Smp. 89°. Zur Analyse wurde eine Probe mit Wasser zersetzt und die entstandene Salzsäure titriert.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. W. Cornforth in R. D. Elderfield 'Heterocyclic Compounds', Vol. V, S. 418-451, Wiley & Sons, New York 1957.
- [2] H. Gold in K. Venkataraman 'The Chemistry of Synthetic Dyes', Vol. V, S. 620-656, Academic Press, New York and London 1971.
- [3] A. Ladenburg, Ber. deutsch. chem. Ges. 9, 1525 (1876).
- [4] M. Dünneberger, A. E. Siegrist & E. Maeder (Ciba AG), Deutsch. Auslegeschrift 1166197 (1959).

- [5] *M. T. Ohkawa & T. M. Kinoshita* (Sumitomo Chem. Co. Ltd.), Deutsch. Auslegeschrift 1288608 (1964).
- [6] *E. Maeder, P. Liechti & A. E. Siegrist* (Ciba AG), Deutsch. Auslegeschrift 1281385 (1965).
- [7] *A. E. Siegrist, L. Guglielmetti, E. Maeder & P. Liechti* (Ciba AG), Deutsch. Auslegeschrift 1238431 (1963).
- [8] *A. E. Siegrist, E. Maeder, P. Liechti & L. Guglielmetti* (Ciba AG), Deutsch. Auslegeschrift 1268097 (1965).
- [9] *E. Maeder, R. Anliker, P. Liechti & A. E. Siegrist* (Ciba AG), Deutsch. Auslegeschrift 1253222 (1963).
- [10] *H. R. Meyer* (Ciba-Geigy AG), Deutsch. Auslegeschrift 2237874 (1972).
- [11] *H. Frischkorn & U. Pintschovius* (Hoechst AG), Deutsch. Auslegeschrift 1795602 (1966).
- [12] *K. Weber* (Ciba-Geigy AG), Deutsch. Auslegeschrift 2344841 (1973).
- [13] *M. Dünneberger, F. Ackermann & A. E. Siegrist* (Ciba AG), Deutsch. Auslegeschrift 1134989 (1956).
- [14] *I. Okubo & M. Tsujimoto* (Mitsui Chem. Ind.), Jap. Pat. Publ. 5180/64 (1961); Chem. Abstr. 61, 16210c (1964).
- [15] *K. Torugawa & Sh. Seino* (Osaka Seika Ind.), Jap. Pat. Publ. 7258/67 (1964); Chem. Abstr. 67, 55172w (1967).
- [16] *R. Walter & T. von Pulawski*, J. prakt. Chem. 59, 251 (1899).
- [17] *E. C. Wagner*, J. org. Chemistry 9, 31 (1944).
- [18] *H. Eilingsfeld, M. Seefelder & H. Weidinger*, Ber. deutsch. chem. Ges. 96, 2671 (1963).
- [19] *R. Mory, E. Stöcklin & M. Schmid* (Ciba AG), Deutsch. Auslegeschrift 1026750 (1955).
- [20] *H. H. Bosshard, R. Mory, M. Schmid & H. Zollinger*, Helv. 42, 1653 (1959).
- [21] *Z. Arnold*, Coll. Czechoslov. chem. Commun. 24, 4048 (1959).
- [22] *H. Eilingsfeld, M. Seefelder & H. Weidinger*, Angew. Chemie 72, 836 (1960).
- [23] *M. Zaoral & Z. Arnold*, Tetrahedron Letters 1960, 9.
- [24] *L. Guglielmetti* (Ciba-Geigy AG), U.S. Pat. 4011261 (1977) und 4154754 (1979).
- [25] *W. G. Toland jr., J. B. Wilkes & T. J. Brutschy*, J. Amer. chem. Soc. 75, 2263 (1953).
- [26] *E. Maeder, P. Liechti, A. E. Siegrist & M. Dünneberger* (Ciba AG), Schweiz. Pat. 439292 (1967), 492818 (1970).
- [27] *D. G. Hedberg et al.* (Eastman Kodak Co.), Deutsch. Auslegeschrift 1445694 (1962).
- [28] *K. Nakagawa, H. Onoue & J. Sugita*, Chem. pharm. Bull. 12, 1135 (1964).
- [29] *A. E. Siegrist*, Helv. 57, 81 (1974).
- [30] *E. Matter* (Ciba AG), Südafrik. Pat. 6805.356 (1969); Chem. Abstr. 71, 81341c (1969).
- [31] *H. R. Meyer* (Ciba-Geigy AG), Deutsch. Auslegeschrift 2250047 (1971).
- [32] *P. Liechti, E. Maeder, L. Guglielmetti & M. Dünneberger* (Ciba-Geigy AG), Schweiz. Pat. 506652 (1971), U.S. Pat. 3407196 (1963).
- [33] *T. Maruyama, J. Koga, N. Kuroki & K. Konishi*, Kogyo Kagaku Zasshi 65, 1071 (1962); Chem. Abstr. 58, 4669g (1963).
- [34] *A. Schumacher* (BASF), Deutsch. Auslegeschrift 2259329 (1972).
- [35] *Ch. Rai & J. B. Braunwarth* (Union Oil Co.), U.S. Pat. 3250780 (1966).