

Synthesen von Heterocyclen, 128. Mitt.:

Eine Synthese von 1,2,3-Triazolo-benzisoxazolderivaten

Von

Helga Wittmann*, E. Ziegler, F. Eichenseer und G. Dworak

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 18. Januar 1969)

o-Acetoxyphenyl-acetoxyimino-glyoxal-phenylhydrazone gehen bei der Verseifung mit Na_2CO_3 in Derivate des 2*H*-1,2,3-Triazols über. Unter dem Einfluß von stärkerem Alkali (20proz. NaOH) lagern sich diese Triazole zu Triazolo-benzisoxazolen um.

Syntheses of Heterocycles, CXXVIII: Synthesis of 1,2,3-Triazolobenzisoxazoles

Hydrolysis of *o*-acetoxyphenyl-acetoximino-glyoxal-phenylhydrazones with Na_2CO_3 leads to derivatives of 2*H*-1,2,3-triazoles. Using strong alkalis (20% NaOH) the triazoles rearrange to triazolo-benzisoxazoles.

Nach einer Beobachtung von *Ziegler* und Mitarb.¹⁻³ lassen sich Azoderivate des 4-Hydroxycumarins mittels alkohol. KOH zu *o*-Hydroxyphenylglyoxal-2-phenylhydrazonen verseifen. Diese Verbindungen enthalten noch eine Carbonylgruppe, so daß man durch Umsetzung mit Hydroxylamin unter Einhaltung bestimmter Reaktionsbedingungen⁴ die entsprechenden *o*-Hydroxyphenyl-hydroxyimino-glyoxal-2-phenylhydrazone **3** und **4** darstellen kann.

Die Oxim-phenylhydrazone **3** und **4** lassen sich mit Essigsäureanhydrid schon bei 50—55° glatt in die Diacetate **5** bzw. **6** überführen, während **7**

* Herrn Prof. Dr. *M. Rebek* mit besten Wünschen zum 80. Geburtstag gewidmet.

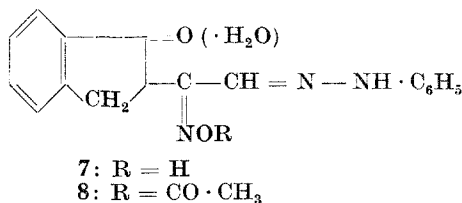
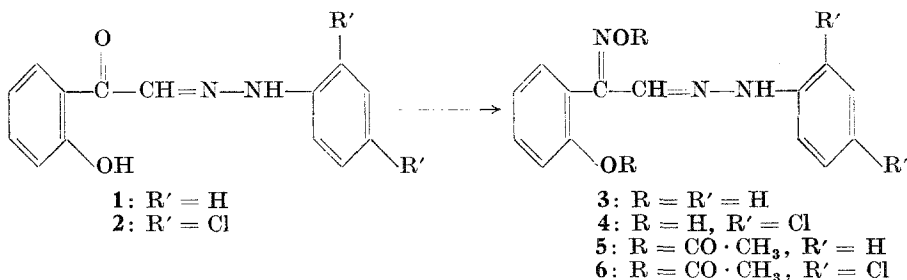
¹ *E. Ziegler, E. Nölken* und *K. Burdeska*, Mh. Chem. **93**, 713 (1962).

² *E. Ziegler* und *F. Eichenseer*, Mh. Chem. **97**, 391 (1966).

³ *E. Ziegler* und *E. Nölken*, Mh. Chem. **93**, 1062 (1962).

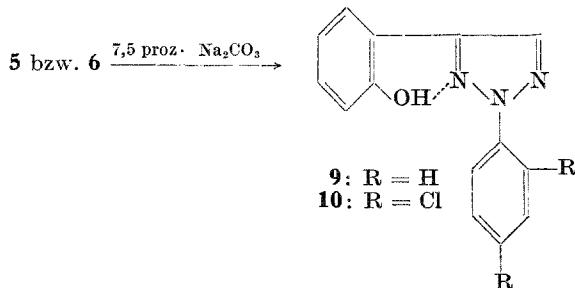
⁴ *R. Otte* und *H. v. Pechmann*, Ber. dtsch. chem. Ges. **22**, 2115 (1890).

unter analogen Bedingungen das Monoacetat **8** gibt. Die alkalische Verseifung der Acetylverbindungen **5** bzw. **6** führt aber nicht wieder zu den Ausgangskörpern zurück, es entstehen vielmehr alkaliunlösliche Hydrolyseprodukte.



Nach Untersuchungen von *v. Pechmann*⁵ können aliphatische Oxim-Phenylhydrazone mittels PCl_5 oder Ac_2O zu Triazololderivaten ringschließen. Dieselbe Umsetzung ist auch bei den Monoacetaten der genannten Oxim-Phenylhydrazone beim Behandeln mit verd. Alkalien oder Na_2CO_3 -Lösung beobachtet worden. Daher war der Schluß naheliegend, daß auch die *o*-Hydroxyphenyl-glyoxal-oxim-phenylhydrazondiacetate **5** und **6** bei der alkalischen Verseifung einen analogen Ringschluß unter Austritt von Essigsäure erfahren. Mit PCl_5 oder SOCl_2 kann eine solche Reaktion hier allerdings nicht festgestellt werden.

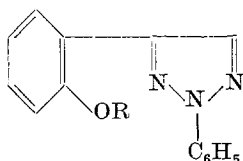
Erhitzt man z. B. **5** mit 7,5proz. Na_2CO_3 -Lösung 20 Stdn. unter Rückfluß, so fällt ein Produkt (**9**) in langen, gelbgrünen Nadeln (Schmp. 126°) an. **9** ist wasserdampflich, in verd. NaOH unlöslich und gibt



⁵ *H. v. Pechmann*, Ann. Chem. **262**, 269 (1891).

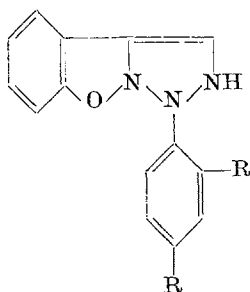
keine FeCl_3 -Reaktion. Auf Grund der Werte der Elementaranalyse und des IR-Spektrums liegt hier ein Triazolderivat vor, welches eine außerordentlich starke intramolekulare H-Brücke (3175 cm^{-1} in Nujol) aufweist.

Die Konstitution des 4-(o-Hydroxyphenyl)-1-phenyl-triazols (**9**) läßt sich auch chemisch durch Überführen in den O-Methyläther **11** bzw. ins Monoacetat **12** beweisen.



11: R = CH_3
12: R = $\text{CO} \cdot \text{CH}_3$

Erhitzt man dagegen **5** etwa 20 Min. mit 20proz. wäßrig-alkohol. NaOH, so entsteht ein gelber Körper **13**, Schmp. $156\text{--}158^\circ$. Die Analyse von **13** ergibt dieselbe Summenformel wie für das Triazol **9**. Auf Grund von IR- und NMR-spektroskopischen Untersuchungen ist **13** ein Triazolobenzisoxazol, welches aus dem Triazolderivat **9** durch weiteren Ringschluß unter Protonwanderung entstanden sein muß. Das IR-Spektrum von **13** weist keine OH-Bande auf, man findet vielmehr die NH-Absorption bei 3200 cm^{-1} und das NH-Signal bei $\tau 1,1$ im NMR-Spektrum.

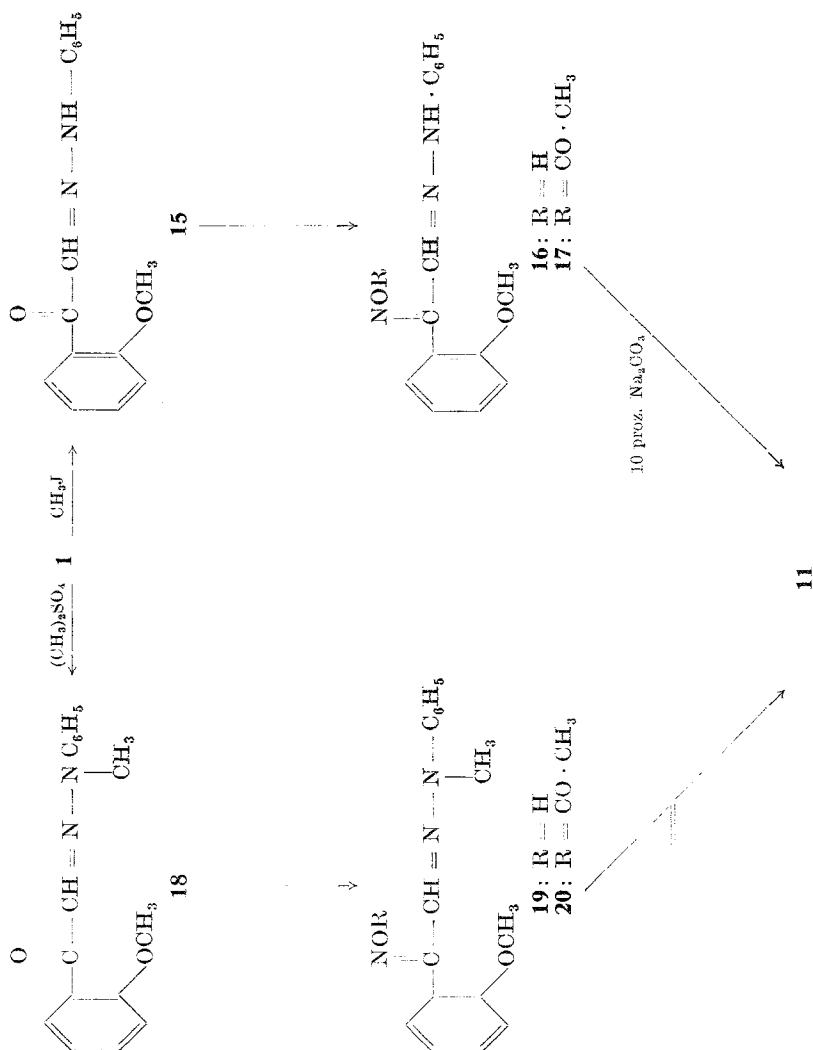


13: R = H
14: R = Cl

Von unseren beiden Isomeren **9** und **13** erwies sich dünnschichtchromatographisch (Benzol/Aceton = 8 : 2) **9** als einheitlich, während **13** noch mit dem Triazol **9** verunreinigt war. Dieser Befund bestätigt die oben erwähnte Annahme, daß bei der Verseifung des Oxim-Hydrazonacetats **5** primär unter H_2O -Abspaltung das Triazol **9** entsteht, welches dann unter dem Einfluß des stärkeren Alkalis (20proz. NaOH) einen weiteren Ringschluß zu **13** erleidet. Der hier angedeutete Reaktionsweg, welcher mit den Beobachtungen von Pechmann⁵ an aliphatischen Oxim-Hydrazonacetaten übereinstimmt, läßt sich auch chemisch beweisen.

Für den Fall der primären Bildung von **9** müßte auch der O-Methyläther des Oxim-Hydrazonmonoacetates **17** bei der Verseifung den Triazolring schließen, und es sollte **11** entstehen. Zu diesem Zweck ist das

o-Hydroxyphenyl-glyoxalhydrazone **1** mit CH_3J in den Methyläther **15** und dieser mittels NH_2OH in das Oxim **16** übergeführt worden, dessen Acetat **17** bei der Verseifung mit 10proz. Na_2CO_3 -Lösung den erwarteten O-Methyläther des Triazols **11** in 44proz. Ausbeute liefert.



Mit Dimethylsulfat erhält man aus **1** das zweifach methylierte Produkt **18**, dessen Oximacetat **20** bei der alkalischen Hydrolyse keinen Ring schließt.

Damit ist der Beweis erbracht, daß bei der Verseifung der Oxim-Hydrazoneacetate primär ein Ringschluß zum Triazolring stattfindet.

Im Fall der *o*-Acetoxy-phenyl-acetoxyimino-glyoxal-phenylhydrazone **5** und **6** führt die Reaktion mit stärkerem Alkali weiter zu den isomeren Triazolo-benzisoxazolen **13** bzw. **14**.

Ferner ist es möglich, das Triazol **9** durch Erhitzen mit 25proz. NaOH zum Triazolo-benzisoxazol **13** zu isomerisieren, welches durch Umkristallisieren aus Cyclohexan völlig frei von **9** mit einem Schmp. von 178° erhalten wird.

Für die Unterstützung dieser Arbeit sind wir der Firma J. R. Geigy AG, Basel, zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

1. *1-(o-Hydroxyphenyl)-1-hydroxyimino-glyoxal-2-phenylhydrazon (3)*

4,8 g **1**¹ in 60 ml Äthanol werden mit 4 g NH₂OH · HCl und 5 g KOH in 30 ml Wasser 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt, filtriert und im Vak. zur Trockene gebracht. Der Rückstand wird mit 40—50 ml Wasser aufgenommen und **3** mittels verd. Essigsäure unter Kühlung gefällt. Gelbe Nadeln aus Äthanol—Wasser oder Chlorbenzol, Schmp. 180°; Ausb. 3,6 g (78% d. Th.).

C₁₄H₁₃N₃O₂. Ber. C 66,02, H 5,14, N 16,50.

Gef. C 66,34, H 5,11, N 16,75.

2. *1-(o-Hydroxyphenyl)-1-hydroxyimino-glyoxal-2-(2',4'-dichlorphenyl)-hydrazon (4)*

Analog **1**. aus 3 g **2**³ in 80 ml Äthanol, 3 g NH₂OH · HCl und 4 g KOH in 25 ml Wasser. Feine Nadeln aus Chlorbenzol, Schmp. 235°; Ausb. 1,8 g (58% d. Th.).

C₁₄H₁₁Cl₂N₃O₂. Ber. N 12,96. Gef. N 12,96.

3. *1-(p-Acetoxyphenyl)-1-acetoxyimino-glyoxal-2-phenylhydrazon (5)*

Aus 0,8 g **3** in 10 ml Ac₂O bei 50—55°. Man versetzt nach 10 Min. mit 80 ml Wasser und beläßt einige Stdn. zur Kristallisation bei 20°. Nadeln aus Äthanol—Wasser, Schmp. 148°; Ausb. 0,9 g (83% d. Th.).

C₁₈H₁₇N₃O₄. Ber. N 12,38. Gef. N 12,58.

4. *1-(o-Acetoxyphenyl)-1-acetoxyimino-glyoxal-2-(2,4-dichlorphenyl)-hydrazon (6)*

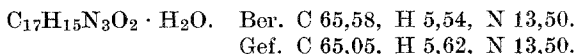
Analog **3**. aus 0,8 g **4** in 10 ml Ac₂O. Nadeln aus Äthanol—Wasser, Schmp. 183—185°; Ausb. 0,9 g (90% d. Th.).

C₁₈H₁₅Cl₂N₃O₄. Ber. N 13,73. Gef. N 13,54.

5. *1-(1-Oxo-hydrinden-2-yl)-1-hydroxyimino-glyoxal-2-phenylhydrazon (7)*

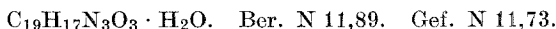
1 g 1-(1-Oxo-hydrinden-2-yl)-glyoxal-2-phenylhydrazon¹ wird analog **1**. mit 2 g NH₂OH · HCl und 3,5 g KOH in 30 ml Wasser 3 Stdn. unter Rückfluß

erhitzt. Feine Nadeln aus Benzol—Cyclohexan, Schmp. 177—179°; Ausb. 0,6 g (57% d. Th.).



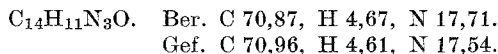
6. *1-(1-Oxo-hydrinden-2-yl)-1-acetoxymino-glyoxal-2-phenyl-hydrizon (8)*

Analog 3. aus 0,2 g 7 in 10 ml Ac_2O 20 Min. bei 50°. Nadeln aus Äthanol—Wasser, Schmp. 158—161°; Ausb. quantitativ.



7. *4-(o-Hydroxyphenyl)-2-phenyl-2H-1,2,3-triazol (9)*

Eine Suspension von 1,4 g 5 in 100 ml 7,5proz. Na_2CO_3 -Lösung wird am Rückfluß erhitzt und nach 20 Stdn. wasserdampfdestilliert, wobei 9 übergeht. Gelbgrüne Nadeln aus Äthanol—Wasser (1 : 5), Schmp. 126°; Ausb. quantit.



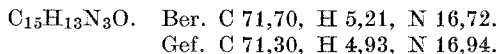
8. *2-(2,4-Dichlorphenyl)-4-o-hydroxyphenyl-2H-1,2,3-triazol (10)*

Analog 7. aus 0,5 g 6 in 100 ml 7,5proz. Na_2CO_3 -Lösung; 30 Stdn. Rückfluß. Gelbe Nadeln aus Äthanol—Wasser, Schmp. 158°; Ausb. quantit.



9. *4-o-Methoxyphenyl-2-phenyl-2H-1,2,3-triazol (11)*

Man erhitzt 0,3 g 9 in 60 ml Aceton mit 90 ml 20proz. NaOH und dem zwölfwachen Überschuß an Dimethylsulfat $1\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß. Die Phasen werden getrennt und das Aceton im Vak. abdestilliert. Farblose Nadeln aus Cyclohexan, Schmp. 150°; Ausb. 0,1 g (39% d. Th.).



IR-Spektrum in KBr. 1600 und 1500/cm Aromat; 1550/cm C=N konj.
NMR-Spektrum in CDCl_3 . τ 2,7—3,2 arom. Protonen; τ 5,8 OCH_3 .

10. *4-o-Acetoxyphenyl-2-phenyl-2H-1,2,3-triazol (12)*

0,1 g 9 wird in 7 ml Ac_2O in Gegenwart von wasserfr. Na-Acetat 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und nach dem Erkalten in Eiswasser gegossen. Farblose Nadeln aus Cyclohexan, Schmp. 162—163°; Ausb. 0,1 g (89% d. Th.).



11. *3-Phenyl-2,3-dihydro-1,2,3-triazolo[3,4-b]benzoxazol (13)*

a) Aus 5. Man erhitzt 0,8 g 5 in 75 ml 20proz. wäbr.-alkohol. NaOH 20 Min. unter Rückfluß und fällt unter Köhlen mit Wasser. Gelbe Nadeln aus Cyclohexan, Schmp. 178°; Ausb. 0,6 g (74% d. Th.).

b) Aus 9. 0,5 g 9 werden in 40 ml Aceton gelöst und mit 25 ml 25proz. NaOH $1\frac{1}{2}$ Stdn. am Sieden gehalten. Man trennt die Phasen und extrahiert die alkal. Lösung nochmals mit Aceton. Nach Einengen im Vak. wird aus Alkohol—Wasser umkristallisiert, wobei man das Gemisch der Isomeren 9 und

13 vom Schmp. 156° erhält. Nach der Reinigung aus Cyclohexan schmilzt **13** bei 178°.

$C_{14}H_{11}N_3O$. Ber. C 70,87, H 4,67, N 17,71.
Gef. C 70,91, H 4,60, N 17,68.

IR-Spektrum in KBr. 3200/cm und 3000/cm N—H.

NMR-Spektrum in $CDCl_3$. τ 2,8—3,1 br. arom. Protonen; τ 1,1 NH.

12. *3-(2',4'-Dichlorphenyl)-2,3-dihydro-1,2,3-triazolo[3,4-b]benzisoxazol (14)*

Analog 11 a) aus 0,5 g **6**. Gelbe Nadeln aus Äthanol, Schmp. 203°; Ausb. 0,38 g (76% d. Th.).

$C_{14}H_9Cl_2N_3O$. Ber. N 13,73. Gef. N 13,26.

13. *1-o-Methoxyphenylglyoxal-2-phenylhydrazon (15)*

1,5 g **1** in 40 ml Aceton und 1,2 g K_2CO_3 sowie 1 ml CH_3J werden 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels nimmt man in $CHCl_3$ und verd. NaOH auf, trennt die Phasen und engt im Vak. ein. Der Rückstand wird mit Cyclohexan angerieben und daraus umkristallisiert. Gelbe Nadeln, Schmp. 113,5°; Ausb. 0,9 g (60% d. Th.).

$C_{15}H_{14}N_2O_2$. Ber. C 70,85, H 5,55, N 11,02.
Gef. C 70,99, H 5,53, N 10,80.

14. *1-(o-Methoxyphenyl)-1-hydroxyimino-glyoxal-2-phenyl-hydrazon (16)*

Man versetzt 1 g **15** in 70 ml Äthanol mit 1,4 g $NH_2OH \cdot HCl$, 2,3 g KOH und 30 ml Wasser, erhitzt 1½ Stdn. am siedenden Wasserbad, destilliert das Äthanol ab und verdünnt mit etwa 80 ml Wasser, bis eine klare Lösung entsteht. Anschließend wird unter Eiskühlung mit verd. Essigsäure angesäuert. Hellgelbe Prismen aus Äthanol—Wasser, Schmp. 118°; Ausb. 0,4 g (40% d. Th.).

$C_{15}H_{15}N_3O_2$. Ber. C 66,90, H 5,61, N 15,60.
Gef. C 66,89, H 5,40, N 15,77.

15. *1-(o-Methoxyphenyl)-1-acetoxylimino-glyoxal-2-phenyl-hydrazon (17)*

0,8 g **16** werden mit 10 ml Ac_2O 30 Min. am Wasserbad bei 50—55° gehalten. Anschließend versetzt man mit 180 ml Wasser und läßt einige Tage stehen. Gelbe Nadeln aus Äthanol—Wasser, Schmp. 116—117°; Ausb. 0,4 g (44% d. Th.).

$C_{17}H_{17}N_3O_3$. Ber. N 13,50. Gef. N 13,53.

16. *Ringschluß von 17 zu 11*

0,3 g **17** werden mit 50 ml 10proz. Na_2CO_3 6—7 Stdn. am Sieden gehalten. Man filtriert und kristallisiert aus Cyclohexan um. Ausb. 0,1 g (44% d. Th.).

Das so gewonnene **11** ist mit dem nach **9** hergestellten in Schmp. und Mischschmp. (150,5°) sowie dünnschichtchromatographisch identisch.

17. *1-o-Methoxyphenyl-glyoxal-2-methyl-phenylhydrazon (18)*

Man löst 2 g **1** in 100 ml Aceton und 50 ml 25proz. NaOH, fügt portionsweise den 10fachen Überschuß Dimethylsulfat hinzu und erhitzt unter Rühren 1½ Stdn. unter Rückfluß. Die Phasen werden getrennt, der alkal. Anteil nochmals mit Aceton extrahiert, im Vak. zur Trockene gebracht und aus

Methanol—Wasser umkristallisiert. Farblose Prismen, Schmp. 85°; Ausb. 1,5 g (71% d. Th.).

$C_{16}H_{16}N_2O_2$. Ber. C 71,63, H 6,01, N 10,44.

Gef. C 72,16, H 6,29, N 10,21.

18. *1-Hydroxyimino-1-(o-methoxyphenyl)-glyoxal-2-methyl-phenylhydrazon (19)*

Analog 14. aus 2 g **18** in 70 ml Äthanol, 2,9 g $NH_2OH \cdot HCl$, 3,9 g KOH und 30 ml Wasser. Farblose Nadeln aus Äthanol—Wasser, Schmp. 163—164°; Ausb. 1,8 g (90% d. Th.).

$C_{16}H_{17}N_3O_2$. Ber. N 14,84. Gef. N 14,59.

19. *1-Acetoxyimino-1-(o-methoxyphenyl)-glyoxal-2-methyl-phenylhydrazon (20)*

Analog 15. werden 0,9 g **19** in 10 ml Ac_2O 45 Min. gekocht. Farblose Prismen aus Äthanol—Wasser, Schmp. 154°; Ausb. 0,7 g (72% d. Th.).

$C_{18}H_{19}N_3O_3$. Ber. N 12,92. Gef. N 13,01.

20 läßt sich bei der alkal. Verseifung nicht zu **11** ringschließen.

Von allen Substanzen liegen Vollanalysen vor, deren Werte mit den berechneten innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmen.