

## ISOXAZOLYL-BENZOXAZOL- UND -BENZISOXAZOL-DERIVATE AUS EINEM ACYL-ISOXAZOL-OXIM<sup>1</sup>

F. EIDEN und W. LÖWE

Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin und Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München

(Received: Germany 16 February 1972; Received in the UK for publication 21 February 1972)

**Zusammenfassung**—Aus dem Salicyloyl-isoxazol-oxim **7b** entstehen durch Wasserabspalten die Isoxazolyl-benzoxazol- bzw. -benzisoaxazol-Derivate **4** bzw. **11** und nicht, wie bisher angenommen, die Benzopyrano-oxadiazine **1** bzw. **9**.

**Abstract**—Dehydration of the salicyloyl-isoxazole-oxime **7b** yields the isoxazolyl-benzoxazole- and benzisoaxazole derivatives **4** and **11**, and not, as was assumed hitherto, the benzopyrano-oxadiazines **1** and **9**.

Die durch Reaktion von 2,6-Dimethyl-3-acetyl-chromon(**6**) mit Hydroxylamin entstehenden Reaktionsprodukte wurden von Wittig als stereoisomere Mono- bzw. Dioxime **5a** bzw. **b** formuliert;<sup>2</sup> sie sind inzwischen als Acyl-isoxazole **7a**, **10a** bzw. Acyl-isoxazol-oxime **7b**, **10b** erkannt worden.<sup>3</sup>

Verbindung **7a** reagiert mit Hydroxylamin zum Acyl-isoxazol-oxim **7b**, das sich durch Wasserabspalten unter verschiedenen Bedingungen in zwei isomere Verbindungen überführen lässt. Diese Verbindungen wurden von Wittig nach **1** bzw. **9** formuliert<sup>3</sup> und als Chromo-2,5- bzw. 2,6-oxidiazine bezeichnet.\*

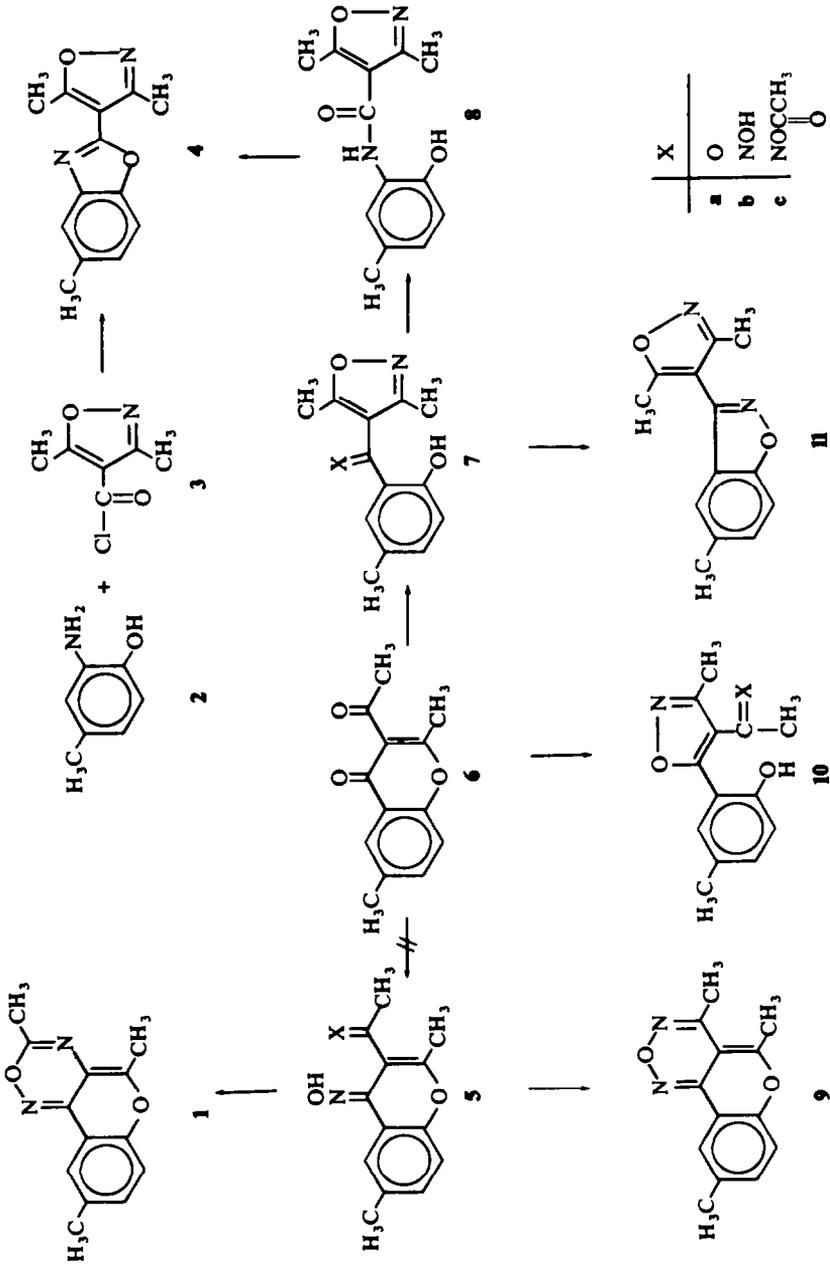
Die bisher nach **1** formulierte Verbindung (Schmp. 144°) entsteht aus **7b** durch Erhitzen in konz. Schwefelsäure. Wir sind der Meinung, dass es sich um das Isoxazolyl-benzoxazol **4** handelt, das aus **7b** durch Umlagerung zum Säureamid **8** und anschließendes Wasserabspalten entstanden ist.

IR-Spektrum (KBr): OH-Bande fehlt. NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): Signale bei 2.5, 2.65 und 2.85 ppm (s, CH<sub>3</sub>) sowie 7.3 ppm (m, drei arom. Protonen). UV-Spektrum (Methanol): λ max 293 nm.†

Verbindung **4** konnte auch durch Reaktion des Isoxazol-carbonsäurechlorids **3** mit 2-Amino-4-methylphenol (**2**) dargestellt werden. Es gelang ausserdem, den Oximester **7c** durch Erhitzen in **4** umzuwandeln.

\* In *Bellsteins Handbuch der organ. Chemie*, 4. Aufl., 27, II, 871, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955, wird **9** als Chromeno-4',3': 3,4-(1,2,6-oxidiazin), **1** als Chromeno-4',3': 3,4(1,2,5-oxidiazin) bezeichnet; in *The Ring Index*, 2. Ausg., *J. Am. Chem. Soc.* 417, (1960) als [1]Benzopyrano[4,3-c][1,2,6]oxadiazin bzw. [1]Benzopyrano[4,3-c][1,2,5]oxadiazin.

† Über UV-Spektren von Benzoxazolen: R. Passerini, *J. Chem. Soc.* 2256 (1954). Die Absorptionsmaxima von 2-Aryl-benzoxazolen liegen bei 290–310 nm, deshalb können sie als Lichtfiltersubstanzen in kosmetischen Lichtschutzmitteln verwandt werden: F. Eiden, J. Tenczer und H. Meizer, *Dtsch. Apotheker-Ztg.* 109, 1646 (1969).



Die bisher nach **9** formulierte Verbindung (Schmp. 88°) entsteht aus **7b** durch Erhitzen in Natronlauge oder durch Destillieren.

IR-Spektrum (KBr): OH-Bande fehlt. NMR-Spektrum (DMSO-*d*<sub>6</sub>): Signale bei 2.35, 2.45 und 2.55 ppm (s, CH<sub>3</sub>) sowie bei 7.65 ppm (m, drei arom. Protonen). UV-Spektrum (Methanol); λ max 295 nm.

Da im alkalischen Milieu eine Beckmann-Umlagerung unwahrscheinlich, eine Ringöffnung beim Destillieren nicht zu erwarten ist, bleibt für dieses Umsetzungsprodukt eine Formulierung als 4-Isoxazolyl-benzisoxazol **11**.

#### EXPERIMENTELLES

**7a** und **b** wurden nach Wittig<sup>2</sup> (Vorschrift zur Darstellung des "γ-Monoxims" und des "γ-Dioxims") dargestellt. Ausbeuten: 67 bzw. 73% d. Th.

#### *Essigsäureoximester des 3,5-Dimethyl-4-(5'-methylsalicyloyl)-isoxazols (7e)*

1 g **7b** wurde in 10 ml Acetanhydrid 10 Min. auf 70° erwärmt. Beim Stehenlassen kristallisierte **7e** aus. Schmp. 115° (Methanol/Wasser); Ausbeute: 65% d. Th. (C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (288.3) Ber: C, 62.49; H, 5.59; N, 9.71. Gef: C, 62.27; H, 5.79; N, 9.71%).

#### *2-(3',5'-Dimethyl-4'-isoxazolyl)-5-methyl-benzoxazol (4)*

(a) Nach<sup>2</sup> (Vorschrift zur Darstellung des "Chromo-2,5-oxidiazins") durch Erwärmen von **7b** in konz. Schwefelsäure; Ausbeute: 81% d.Th.

(b) 2.5 g **2** und 5g **3** wurden 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt, dann wurde die Heiztemperatur auf 160° gesteigert und 3 Std. erhitzt. Das braunschwarze Reaktionsprodukt wurde im Wasserstrahl-Vak. im Kugelrohr erhitzt, bis farblose Nadeln sublimierten. Diese wurden mit DMSO herausgewaschen und filtriert. Schmp. 144° (Methanol/Wasser); Ausbeute: 15% d.Th.

(c) 3.5 g **7e** wurden in der Trockenpistole in Gegenwart einiger Natriumhydroxid-Plätzchen im Wasserstrahl-Vak. langsam erhitzt. Bei 160° Heizbad-Temperatur begann die Substanz zu sintern, bei 185° war sie klar geschmolzen. Diese Temperatur wurde 1 Std. konstant gehalten und die Substanz nach dem Abkühlen mit 1 N-Natronlauge verrieben. Der Rückstand wurde abgesaugt, mehrmals mit Natronlauge und Wasser gewaschen und dann bei 50° getrocknet. Ausbeute: 54% d.Th. (C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (228.3) Ber: C, 68.41; H, 5.29; N, 12.27. Gef: C, 68.34; H, 5.59; N, 12.31%).

#### *3-(3',5'-Dimethyl-4'-isoxazolyl)-5-methyl-benzisoxazol (11)*

(a) Nach<sup>2</sup> (Vorschrift zur Darstellung des "Chromo-2,6-oxidiazins") aus **7b** durch Erhitzen in Natronlauge. Ausbeute: 27% d.Th.

(b) Durch Destillation von **7b** im Kugelrohr: Schmp. 88° (aus Methanol/Wasser mit Kohle); Ausbeute: 21% d. Th. (C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (228.3) Ber: C, 68.41; H, 5.29; N, 12.27. Gef: C, 68.71; H, 5.26; N, 12.16%).

#### *3,5-Dimethyl-4-isoxazol-carbonsäurechlorid (3)*

1 Mol 3,5-Dimethyl-4-isoxazolyl-carbonsäure<sup>4</sup> wurde mit 1.5 Mol Thionylchlorid unter Feuchtigkeitsausschluss auf dem Wasserbad erhitzt, bis die Gasentwicklung beendet war (etwa 30 Min.). Nach dem Entfernen des Thionylchlorids i. Vak. wurde destilliert. Sdp<sub>12</sub> 90°. Ausbeute: 90% d.Th.

*Danksagung*—Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeiten.

#### LITERATUR

- <sup>1</sup> 40. Mitt. über Untersuchungen an 4-Pyronen. 39. Mitt. F. Eiden und D. Dölcher, *Arch. Pharmaz.* **305** (1972), im Druck.
- <sup>2</sup> G. Wittig und F. Bangert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **58**, 2627 (1925).
- <sup>3</sup> F. Eiden und W. Löwe, *Tetrahedron Letters* 1439, (1970).
- <sup>4</sup> L. Claisen, *Liebigs Ann.* **277**, 162 (1893).