

26. Photolyse des 3-Phenyl-2,1-benzisoxazols und einiger seiner Derivate in Salzsäure bzw. Schwefelsäure

von **Edgardo Giovannini**¹⁾ und **Bernardo F.S.E. de Sousa**

Institut de chimie organique de l'Université, Faculté des sciences, CH-1700 Fribourg

Dem Andenken an Professor Dr. Dr. h. c. *Hans Schmid* in Verehrung gewidmet

(4.X.78)

Photolysis of 3-phenyl-2,1-benzisoxazole and some derivatives in hydrochloric and sulfuric acid

Summary

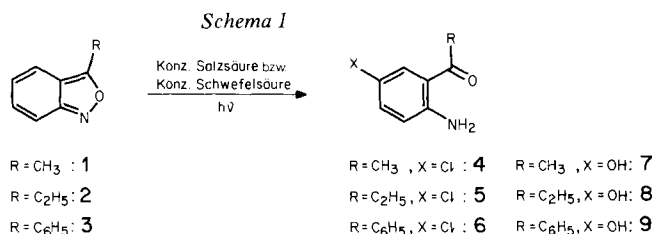
The photolysis of 3-phenylanthranils (3-phenyl-2,1-benzisoxazoles) in conc. hydrochloric or sulfuric acid leads to the formation of 5-substituted 2-amino-benzophenones wherein the 5-substituent is the anion of the acid employed. 5-Halo-substituted 3-phenylanthranils, however, show a differing reaction pattern in the two acids. Whereas 2-amino-3,5-dihalo-benzophenones are obtained when photolysis is effected in conc. hydrochloric acid, irradiation in sulfuric acid causes the hydroxy group to substitute the halogen which migrates to the 4-position of the 2,1-benzisoxazole to yield 2-amino-5-hydroxy-6-halo-benzophenones. A similar behaviour in sulfuric acid is also observed with 5,7-dichloro-3-phenylanthranil. When the 5-position of the anthranil is blocked by a phenyl group, irradiation in conc. hydrochloric acid leads to entry of the halogen mainly in this 5-phenyl substituent, as can be expected from mesomeric structures.

The reaction mechanisms for the photolytic behaviour of 3-phenylanthranils in both conc. hydrochloric and sulfuric acid is discussed.

1. Einleitung. – In einer früheren Mitteilung [1] wurde das photochemische Verhalten von 3-Alkyl- bzw. 3-Phenyl-2,1-benzisoxazol (**1**, **2**, **3**) in konz. Salzsäure und in konz. Schwefelsäure beschrieben. Es wurde gezeigt, dass die Bestrahlung dieser Anthranile mit einer Hg-Hochdrucklampe zu 5-substituierten (2-Aminoaryl)-alkyl- bzw. (2-Aminoaryl)-arylketonen (**4–9**) führt (s. *Schema 1*), wobei der Substituent in 5-Stellung jeweils das Anion der verwendeten Säure ist (bzw. sein Hydrolysenprodukt; s. auch [2]).

¹⁾ Autor, an den eine eventuelle Korrespondenz zu adressieren ist.

²⁾ Nachdem Prof. *Hans Schmid*† und der eine von uns (*E.G.*) von ihren praktisch identischen Forschungsplänen auf diesem Gebiet voneinander erfuhren (vgl. [1] und [2]), wurde das Gebiet nach den damals bereits ausgeführten Versuchen so geteilt, wie es in den Mitt. Nr. 26, 27, 33 und 34 dieses Heftes zu Tage tritt.



In diesem Zusammenhang schien es von Interesse, das photochemische Verhalten von 5- bzw. 5,7-substituierten 2,1-Benzisoxazolen in konz. Salzsäure und in konz. Schwefelsäure zu untersuchen.

2. Synthese des 3-Phenyl-2,1-benzisoxazols und einiger seiner Derivate. – Die photochemisch untersuchten Anthranile wurden nach zwei allgemeinen Methoden hergestellt:

a) nach der *Bamberger-Methode* [3], durch Behandeln eines geeigneten 2-Aminobenzophenons mit *Caroscher Säure*;

b) nach der Methode von *Davis & Pizzini* [4], durch Umsetzung eines geeigneten Nitrobenzolderivates mit Benzylcyanid in methanolischer Kaliumhydroxid-Lösung bei 0–5°.

In einigen Fällen musste die Methode von *Davis & Pizzini* wegen zu geringer Löslichkeit des Nitrobenzolderivates in Methanol dahingehend modifiziert werden, dass eine Suspension des Nitrobenzolderivates in Methanol und höhere Reaktionstemperaturen angewendet wurden. Nötigenfalls wurden die Anthranile mittels Trocken-Säulen-Chromatographie (TSC.) [5] gereinigt. In *Tabelle 1* sind die untersuchten Anthranile aufgeführt.

3. Photolyse in konz. Salzsäure. – Bestrahlung von **3** mit einer Hg-Hochdrucklampe in konz. Salzsäure führte zum bekannten 2-Amino-5-chlor-benzophenon (**6**) [7] und zu kleinen Mengen des isomeren **16** (*Schema 2*). Die Struktur des letzteren wurde durch Reduktion des Anthranils **10** [6] zu **16** überprüft (s. exper. Teil, Kap. 3.1). Im Gas-Chromatogramm zeigte das photolytisch und durch Reduktion erhaltene Produkt fast gleiche Retentionszeiten; ein Gemisch von beiden ergab nur einen Pik.

Blockierung der 5-Stellung mit einem Halogen-Atom (Cl bzw. Br) hat zur Folge, dass das Chlor-Anion in die 7-Stellung eintritt: es werden also in 3,5-Stellung disubstituierte 2-Amino-benzophenone gebildet. Photolyse von **11** bzw. **12** ergibt somit **17** bzw. **18** (s. *Schema 3*). Das bekannte [8] Benzophenon **17** lässt sich auch durch Reduktion des Anthranils **13** herstellen.

Elementar- und Instrumentalanalysen (IR., $^1\text{H-NMR}$., MS.) liefern einen eindeutigen Beweis für die Struktur von **18**. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (DMSO-d_6) zei-

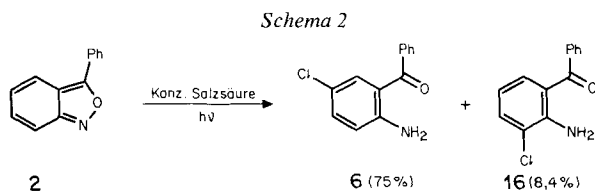
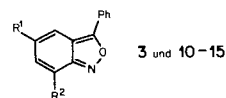


Tabelle 1. Zur Bestrahlung in saurem Medium oder zur Identifizierung der Photoprodukte hergestellte Anthranile

2,1-Benzisoxazol-Derivate		Herstellungsmethode	Literatur
$R^1 = H, R^2 = H$	3	Bamberger	[3]
$R^1 = H, R^2 = Cl$	10	Davis & Pizzini	[6]
$R^1 = Cl, R^2 = H$	11	Bamberger	diese Arbeit
$R^1 = Cl, R^2 = H$	11	Davis & Pizzini	[4]
$R^1 = Br, R^2 = H$	12	Davis & Pizzini	[4]
$R^1 = Cl, R^2 = Cl$	13	Davis & Pizzini	diese Arbeit
$R^1 = C_6H_5, R^2 = H$	14	Davis & Pizzini	diese Arbeit
$R^1 = C_6H_4Cl, R^2 = H$	15	Davis & Pizzini	diese Arbeit

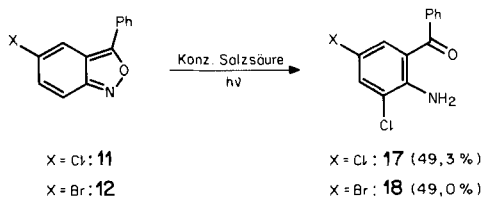


gen die zwei aromatischen Protonen in *m*-Stellung zwei Dublette bei $\delta = 7,35$ und $7,75$ ppm mit einer Kopplungskonstante $J = 2$ Hz. Die Phenylprotonen erscheinen bei $7,57$ ppm und die Protonen der Amino-Gruppe bei $7,07$ ppm. In der Verbindung **13** sind die 5- und 7-Stellung durch Cl-Atome blockiert: bei der Bestrahlung einer Suspension von **13** in konz. Salzsäure, tritt keine Reaktion ein. Das UV.-Spektrum dieser Suspension weist darauf hin, dass keine Protonierung stattfindet, was das Ausbleiben der Reaktion erklären kann (s. eine mechanistische Erklärung dieses Verhaltens unter Kap. 4).

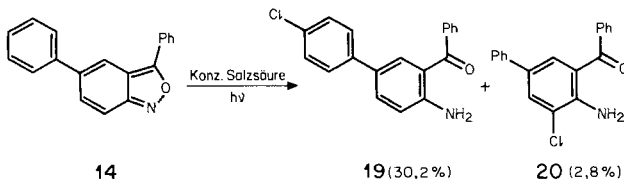
Besonders interessant ist das photochemische Verhalten von **14**, bei welcher sich in der 5-Stellung eine Phenyl-Gruppe befindet. Das Chlor-Anion tritt nun in diesen neuen Phenylkern ein und ergibt als Hauptprodukt das 2-Amino-5-(4'-chlorphenyl)-benzophenon (**19**). Als Nebenprodukt werden kleine Mengen des isomeren **20** gebildet.

Elementar- und Instrumentalanalysen (IR., MS.) zeigen, dass **19** und **20** zueinander isomer sind. Das MS. von **19** enthält ein relativ schwaches Signal (14%) bei $m/e = 196$ entsprechend $M^+ - ClC_6H_4$; dies weist auf einen Eintritt des Chlors in den Phenylrest in 5-Stellung des Anthranils **14** hin. (Bei den bisher untersuchten

Schema 3



Schema 4



Anthranilen ist der Eintritt des Anions in den 3-Phenylsubstituenten nie beobachtet worden).

Um die Struktur von **19** zu bestätigen, wurde diese Verbindung auf einem unabhängigen Weg synthetisiert: aus 4-Chlor-4'-nitrobiphenyl (**21**) (Herstellung, s. weiter unten) und Benzylcyanid wurde 3-Phenyl-5-(4'-chlorphenyl)-2,1-benzisoxazol (**15**) hergestellt und dieses zum entsprechenden Amino-benzophenon **19** reduziert. Das photochemisch erhaltene **19** und das Reduktionsprodukt aus **15** waren identisch.

Da im MS. von **20** ein Pik bei $m/e = 196$ abwesend ist, kann angenommen werden, dass der Chlor-Substituent nicht im 5-Phenylrest vorhanden ist. In Analogie zur Photolyse von **3** in konz. Salzsäure scheint die Struktur von **20**, mit einem Chlor-Atom in der 3-Stellung des 2-Amino-benzophenon-Systems wahrscheinlich.

Die Synthese von 4-Chlor-4'-nitro-biphenyl (**21**) wurde wie folgt durchgeführt: Im Gegensatz zu Literaturangaben [9], ergab die direkte Chlorierung von 4-Nitrobiphenyl in Anwesenheit von SnI_4 trotz wiederholten Versuchen kein reines **21**, sondern ein Isomerengemisch von Mononitromonochlor-biphenyl-Isomeren (aus MS.) mit einem Schmelzintervall von 148–177°. Die Verbindung **21** wurde deshalb durch Nitrierung von 4-Chlor-biphenyl bei 70–75° hergestellt; höhere Temperaturen verursachen die Bildung erheblicher Mengen eines Dinitroderivats (MS.). Die Struktur von **21** wurde durch Reduktion zum bekannten [10] 4-Chlor-4'-amino-biphenyl sichergestellt.

4. Diskussion des Mechanismus. – 4.1. *Vorschlag eines Mechanismus für die photochemische Reaktion von 2,1-Benzisoxazolen* (s. auch [1]). Das Anthranil **3** wird zunächst zu **22** protoniert, das nun entweder durch homolytische bzw. heterolytische Spaltung der (N–O)-Bindung oder elektrocyclisch in das Nitrenium-Ion **25** übergehen kann. Von diesen Möglichkeiten ist allein die heterolytische Spaltung wahrscheinlich (s. weiter unten).

Die zwei mesomeren Formen **26** bzw. **27** können dann nach nucleophilem Angriff des Anions X^- der verwendeten Säure die Substitutionsprodukte **28** bzw. **29** liefern.

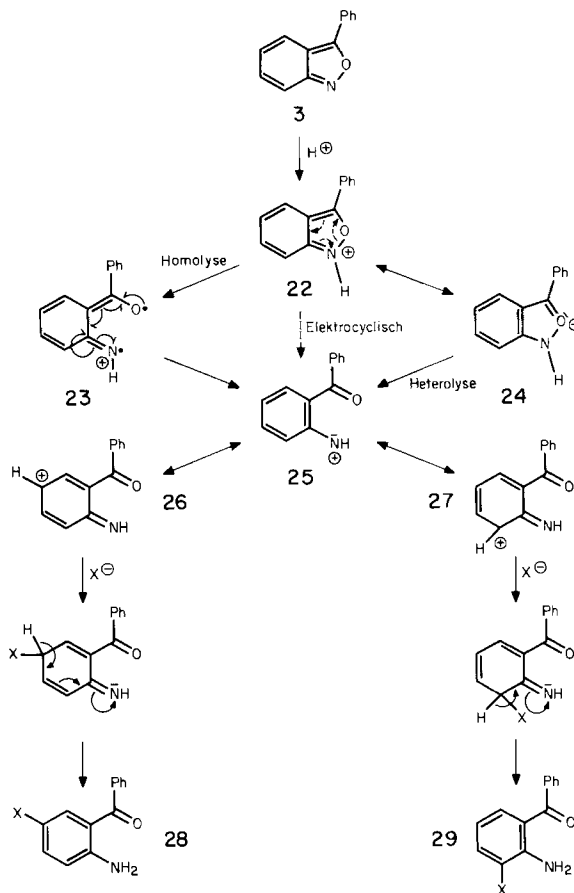
4.2. *Protonierung.* Die UV.-Absorption von **3** in Säuren (Tab. 2) zeigt gegenüber derjenigen in Äthanol oder Cyclohexan [11] eine bathochrome Verschiebung, die der Protonierung zugeschrieben werden kann.

Da andererseits die UV.-Absorptionen in den drei erwähnten Säuren sehr ähnlich sind, kann angenommen werden, dass unabhängig von der in der Photolyse verwendeten Säure jeweils die gleiche protonierte Form vorliegt. Die Protonierung scheint als Schritt der beobachteten Reaktion erforderlich zu sein³⁾; die Photolyse von Anthranilen z. B. in Methanol (keine Protonierung) führt zu ganz anderen Produkten [11].

4.3. *Spaltung der N, O-Bindung.* Georgarakis hat gezeigt [12], dass, obwohl methanolische Lösungen von 1- und 2-Methylindazol im UV. verschieden absorbieren, die Spektren in methanolischer Schwefelsäure (d. h. nach Protonierung) identisch sind. Die Tatsache, dass die Photolyse von 3-Alkyl-1,2-benzisoxazol in konz. Schwefelsäure 2,5- bzw. 2,3-Dihydroxyarylalkylketone liefert, kann eigentlich nur durch Pro-

3) Bemerkung bei der Korrektur: vgl. Th. Doppler, H. Schmid & H.-J. Hansen, *Helv.* 62, 304 (1979).

Schema 5

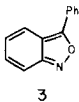

Tabelle 2. UV.-Absorption von 3-Phenyl-2,1-benzisoxazol (3) in Äthanol und in Säuren (λ_{\max} in nm)

Äthanol	343	255	248	—
konz. Salzsäure	367	298	270	258
66proz. Schwefelsäure	366	298	—	257
48proz. Bromwasserstoffsäure	367	298	—	—

tonierung an N(2) erklärt werden, welche durch die UV.-Spektren sichergestellt ist [2]. Es kann angenommen werden, dass im Falle der Anthranile die protonierte Form näher zur mesomeren Struktur 24 als zu 22 liegt. Demnach sollten die UV.-Absorptionen von 2,1- und 1,2-Benzisoxazolen nach Protonierung ähnlich sein. Die Tabelle 3 zeigt, dass dies tatsächlich der Fall ist. Das Fehlen der Absorptionsmaxima bei 343 nm in Äthanol bzw. 367 nm in 66proz. Schwefelsäure in 30 ist dem fehlenden Phenylrest dieser Verbindung zuzuschreiben.

Die Ähnlichkeiten der UV.-Absorption von 3 und 30 in 66proz. Schwefelsäure bestätigt die oben erwähnte Annahme. Aus Struktur 24 kann aber nur eine Hetero-

Tabelle 3. Vergleich der UV.-Absorption von 3-Phenyl-2,1-benzisoxazol (**3**) und 1,2-Benzisoxazol (λ_{\max} in nm)

 3		 4	
in C ₂ H ₅ OH	in 66proz. H ₂ SO ₄	in C ₂ H ₅ OH	in 66proz. H ₂ SO ₄
343	367	—	—
—	298	281	296
255	270	241	—
248	258	235	257

lyse zum Nitrenium-Ion **25** führen. Die UV.-Spektren sprechen also gegen eine homolytische Spaltung der N, O-Bindung.

4.4. *Das Nitrenium-Ion.* Gassman & Cryberg [13] [14] haben die Existenzfähigkeit des Nitrenium-Ions gezeigt. Letzteres kann vom Singulett-Zustand zum Triplett-Zustand durch von Schweratomen verursachte Spin-Orbital-Kopplung übergehen («Schwer-Atom-Effekt»). Diese Ergebnisse sind auch durch Rechnungen *ab initio* bestätigt worden, die noch für den Singulett-Zustand einen elektrophilen und den Triplett-Zustand einen nucleophilen Charakter voraussehen [15]. Es folgt daraus, dass ein nucleophiler Angriff (bzw. elektrophiler Angriff) an einem Singulett (bzw. Triplett)-Nitrenium-Ion erwartet werden kann. Ausserdem ist das Triplett-Nitrenium-Ion ein Diradikal und kann aus einem geeigneten Medium H-Atome aufnehmen.

Wir nehmen an, dass die Photolyse von Anthranilen in konz. Salzsäure (bzw. Schwefelsäure), die zu den durch nucleophile Substitution erklärbaren Produkten führt, über ein Nitrenium-Ion im Singulett-Zustand verläuft. Dies wird in *Figur 1* erläutert. Das Singulett-Nitrenium-Ion besitzt am N-Atom ein leeres Orbital; die Wechselwirkung zwischen diesem leeren Orbital und den 6 π -Orbitalen des aromatischen Systems führt zu einer Erniedrigung der Elektronendichte im aromatischen System und ermöglicht somit einen nucleophilen Angriff am Kern. Eine ähnliche Lage findet man beim Benzylkation [16]. Beim Triplett-Nitrenium-Ion ist die Situation anders. Dies wird in der nächsten Mitteilung näher diskutiert.

4.5. *Mesomere Effekte.* Gemäss der Darstellung in *Schema 5* kann erwartet werden, dass die Photolyse von in der 5-Stellung blockierten Anthranilen zum Eintritt eines neuen Substituenten in die 7-Stellung führen sollte, was, wie die Beispiele in *Schemata 3* und *4* zeigen, tatsächlich der Fall ist. Die Photolyse von **14** in konz. Salz-

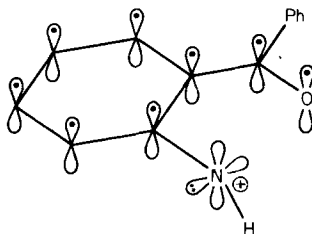
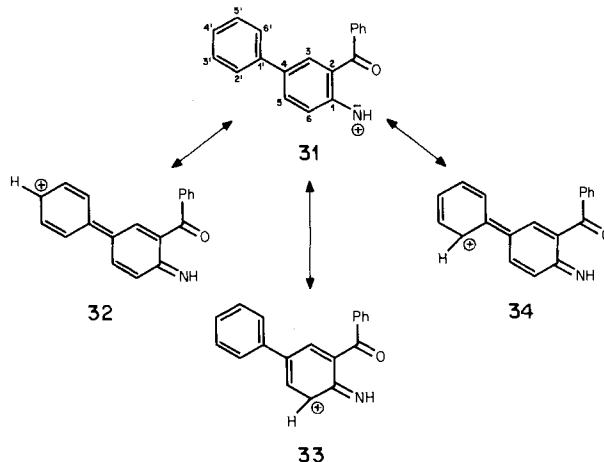


Fig. 1. Das Nitrenium-Ion im Singulett-Zustand

Schema 6



säure ist in dieser Hinsicht besonders interessant. Ausgehend von Nitrenium-Ion **31** können die mesomeren Strukturen **32**, **33** und **34** formuliert werden. Von diesen ist Struktur **34** weniger wahrscheinlich wegen des gleichzeitigen Auftretens einer quasi *ortho*- und einer *para*-chinoiden Struktur in der gleichen Molekel und wegen einer möglichen sterischen Hinderung beim Eintritt eines Substituenten in 2'- (bzw. 6')-Stellung des Biphenylsystems. Es wären also Produkte zu erwarten, die sich aus **32** und **33** ableiten lassen (s. Schema 4).

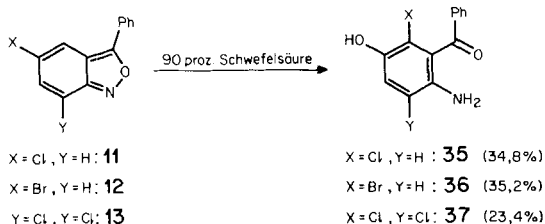
5. Photolyse in Schwefelsäure. – Photolyse des Anthranils **3** führt, wie für seine Photolyse in konz. Salzsäure oder 66proz. Schwefelsäure bereits besprochen, zum Eintritt des Anions in die 5-Stellung des Anthranils [1] [2]. Hinsichtlich Substitution ist somit das Verhalten von **3** in beiden Säuren identisch. Merkwürdigerweise ändert sich dieses Verhalten im Falle von in 5- bzw. 5,7-Stellung bereits halogen-substituierten Anthranilen.

Während durch Blockieren der 5-Stellung durch ein Halogen-Atom die Photolyse in konz. Salzsäure zur Substitution in der 7-Stellung führt, verursacht die Bestrahlung in Schwefelsäure eine Wanderung des Halogens der 5- zur 4-Stellung des Anthranils (6-Stellung des gebildeten Benzophenons), und das neu eintretende Hydrogensulfat-Ion besetzt nun die 5-Stellung. Dieses beim 5-Methylantranil schon beobachtete Verhalten [17] findet man auch beim 3-Phenyl-5,7-dichlor-2,1-benzisoxazol (**13**).

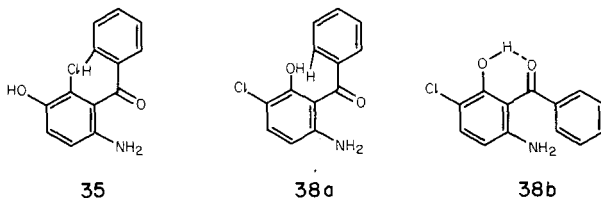
Die Photolyse von **11** liefert ein Produkt, das im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) eine *ortho*-Kopplung aromatischer Protonen zeigt ($\delta = 6,70, 7,00$ ppm; $J = 8$ Hz). Es kommen somit nur die Strukturen **35** oder **38** (s. Schemata 7 und 8) in Frage.

Die Amin-Protonen erzeugen ein Signal bei $\delta = 4,6$ ppm; im Falle von **18** bzw. anderen 2-Amino-3,5-disubstituierten Benzophenonen liegt das entsprechende Signal bei etwa $\delta = 7$ ppm. Dieser Unterschied kann einer Schwächung der H-Brücke zwischen Amin und Keton im Photolyseprodukt von **11** zugeschrieben werden, da ein Substituent in der 6-Stellung des 2-Amino-benzophenons die Koplanarität des Systems stört.

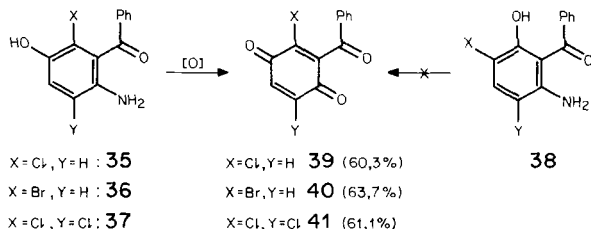
Schema 7



Schema 8



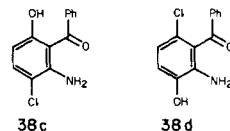
Schema 9



Es wäre zu erwarten, dass das phenolische Proton in **38b** wegen einer Wasserstoff-Brücke bei tiefem Feld absorbiert. Für solche Fälle sind in der Literatur [18] Werte von $\delta = 10,5\text{--}16$ ppm zu finden. Im vorliegenden Fall beträgt dieser Wert 9,85 ppm, was mit der Struktur **35** gut vereinbar ist und auf die Abwesenheit einer Hydroxy-Gruppe in 5-Stellung des Benzophenons hinweist. Um zu einem eindeutigen Beweis zu gelangen, wurde die Umwandlung von **35** in das entsprechende 2-Chlor-3-benzoyl-1,4-chinon (**39**) angestrebt. Es ist klar, dass sich aus **38** ein solches Chinon nicht bilden kann.

Behandlung einer Suspension von **35** in 10proz. Schwefelsäure mit $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ als Oxydationsmittel ergibt das gelbe Chinon **39**, in dessen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die Phenyl-Protonen als Multiplett bei $\delta = 7,4\text{--}8$ ppm, die vicinalen Chinon-Protonen als zwei Dublette bei $\delta = 6,71$ und $6,91$ ppm ($J = 10$ Hz) erscheinen⁴).

4) Zwei andere Strukturen **38c** und **38d** können auch die *ortho*-Kopplung aromatischer Protonen zeigen. Die Bildung von diesen müsste aber über eine unwahrscheinliche Substituentenwanderung verlaufen. Ausserdem ist aus **38c** keine Chinon-Bildung möglich, und **38d** würde ein rotes *ortho*-Chinon liefern; das erhaltene Chinon **35** ist jedoch gelb.



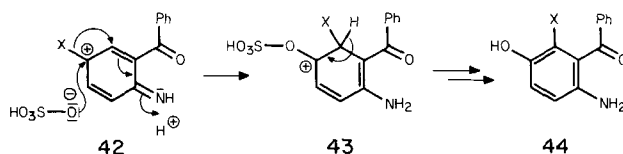
Das ^1H -NMR.-Spektrum von **36** zeigt ebenfalls eine *ortho*-Kopplung aromatischer Protonen ($\delta = 6,66$ und $6,86$ ppm; $J = 8$ Hz) und die Amin-Protonen liegen bei $\delta = 4,42$ ppm. Das entsprechende Chinon **40** erzeugt ein Multipllett bei $\delta = 7,5$ – $8,1$ ppm (Phenyl) und zwei Dublette bei $\delta = 6,87$ und $7,12$ ppm; $J = 10$ Hz (vicinale Chinon-Protonen). Die Verbindung **37** zeigt ein breites Signal bei $\delta = 4,1$ ppm (Amin), und das Proton des substituierten Phenyl-Restes liegt bei $\delta = 7,1$ ppm; das Chinon **41** erzeugt ein Multipllett ($\delta = 7,5$ – $8,0$ ppm, Phenyl), und das Chinon-Proton liegt als Singulett bei $\delta = 7,28$ ppm vor.

Für die Umlagerung in 90proz. Schwefelsäure schlagen wir folgenden Mechanismus vor (s. *Schema 10*).

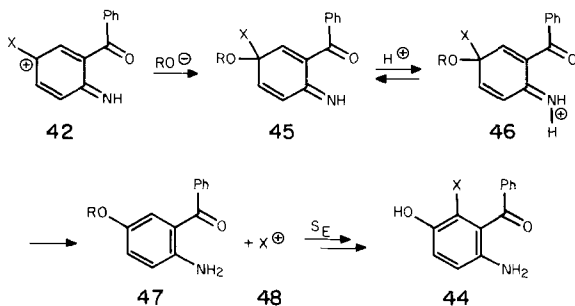
Für die Tatsache, dass keine nucleophile Substitution in 7-Stellung des 5-substituierten Anthranils stattfindet, haben wir vorläufig keine befriedigende Erklärung.

Eine intramolekulare Wanderung des Halogenatoms ist nicht die einzige mögliche Erklärung; es ist auch denkbar, dass ein intermediäres Produkt vom Typ **45** entsteht (s. *Schema 11*), das nach Protonierung des Imins und Aromatisierung ein Halonium-Ion **48** abspalten würde. Letzteres wäre dann in der Lage, in einer zweiten Stufe, nach einem S_E -Mechanismus, das aromatische System zu halogenieren. Eine solche Substitution würde jedoch zu Isomeren führen, was nicht der Fall zu sein scheint.

Schema 10



Schema 11



Die Autoren danken Herrn Prof. Dr. H.-J. Hansen für wertvolle Anregungen und Diskussionen und des Herren Dres. K. Brandenberger und U. Baumann für ihre Hilfe bei ^1H -NMR.- und massenspektroskopischen Messungen.

Experimenteller Teil

Allgemeines. – Smp. mit Büchi-Smp.-Apparat nach Dr. Tottoli. IR.-Spektren mit einem Beckman-IR-8- bzw. Acculab-4-Gerät, in KBr, Angaben in cm^{-1} , s = stark, m = mittel, w = schwach, br = breit. UV./Vis.-Spektren mit einem Beckman-Gerät (Modell 25). ^1H -NMR.-Spektren bei 60 MHz; Chemische Verschiebungen in ppm relativ zu internem Standard Tetramethylsilan (TMS) = 0; s = Singulett, d = Dublett, m = Multiplett. Gas-Chromatogramme mit einem Carlo-Erba-Gerät Fractovap G1, mit Glas-Kapillare nach Grob. Massenspektren (MS.) mit einem Du Pont-Gerät Typ 21-491, mit direktem Einlass-System. Nur die wichtigen Pike (m/e) sind angegeben (in Klammern die relative Intensität in %). Trocken-Säulen-Chromatographie (TSC.) mit Kieselgel (Woelm) Atk. III/30 mm, nach Brockmann & Schodder, mit Benzol als Eluiermittel. Dünnschicht-Chromatographie (DC.) auf Kieselgel-Platten (Merck, F 254)/Benzol. Elementaranalysen durchgeführt von Dr. K. Eder, Laboratoire Microchimique, 30 rue Vermont, 1202 Genf. Photolytische Versuche: Unter N_2 in Quarz-Gefässen mit Wasserkühlung, mit einer Hanau Q 81 Hg-Hochdruck-Lampe. Für eine schematische Darstellung des Gefässes s. [19] (Geliefert durch Gebr. Moeller, Zürich). Abkürzungen; RT. = Raumtemperatur; i. V. = im (Wasserstrahl)-Vakuum.

1. Herstellung von 3-Phenyl-2,1-benzisoxazol und Derivaten. – 1.1. 3-Phenyl-2,1-benzisoxazol (3). Nach Bamberger [3]. Die Methode wurde folgendermassen modifiziert: Das Reaktionsgemisch wurde 48 Std. mit einem Magnetrührer gerührt und das Anthranil 3 mittels TSC. isoliert (Säulenlänge: 46,5 cm, \varnothing : 7,5 cm). Ausbeute 54%.

1.2. 3-Phenyl-5-chlor-2,1-benzisoxazol (14). – 1.2.1. Nach Davis & Pizzini [4].

1.2.2. Ein Gemisch aus 5 g 2-Amino-5-chlor-benzophenon (Fluka) und 55 ml Caroscher Säure wurde 48 Std. gerührt, mit Äther extrahiert, die Äther-Phase mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet und i. V. eingedampft. Zweimaliges Umkristallisieren aus Petroläther (Sdp. 40–65°) ergab 2,1 g (42,4%) 11, Smp. 115–117°, identisch (Misch-Smp., IR.) mit dem nach 1.2.1 erhaltenen Produkt.

1.3. 3-Phenyl-7-chlor-2,1-benzisoxazol (10). Nach [6].

1.4. 3-Phenyl-5-brom-2,1-benzisoxazol (12). Nach [4].

1.5. 3-Phenyl-5,7-dichlor-2,1-benzisoxazol (13). Zu einer Lösung von 74 g KOH in 150 ml MeOH wurden bei 0–5° 8,1 g Benzylcyanid (Fluka) und eine Lösung von 12,1 g 2,4-Dichlor-nitrobenzol (Fluka) in 110 ml MeOH unter Rühren gegeben. Nach 4stdg. Rühren bei 0–5° wurde mit 400 ml H_2O verdünnt, wobei rohes 13 ausfiel. Das Produkt wurde abgenutscht, gründlich mit Wasser gewaschen und dann getrocknet. Zweimaliges Umkristallisieren aus Petroläther (Sdp. 40–65°) ergab 3,8 g (23%) 13, gelbe Platten, Smp. 123–124°. – MS.: 265 (56,7), 264 (17,9), 263 (75,4), 228 (100), 105 (17,7), 77 (52,2).

$\text{C}_{13}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}$	Ber. C 59,12	H 2,67	Cl 26,85	N 5,30%
(264,113)	Gef. „ 59,19	„ 2,69	„ 26,71	„ 5,25%

1.6. 3,5-Diphenyl-2,1-benzisoxazol (14). Zu einer Lösung von 74 g KOH in 150 ml MeOH wurden bei 0–5° 8,1 g Benzylcyanid (Fluka) in 150 ml MeOH unter Rühren gegeben. Das Gemisch wurde 4 Std. bei 0–5°, 2 Std. bei 20–21° und 3 Std. bei 65–70° gerührt, dann auf RT. abgekühlt, mit 400 ml H_2O verdünnt, 12 Std. bei 0–5° stehengelassen und das ausgefallene Produkt abgenutscht, in Äther gelöst, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über wasserfreies Na_2SO_4 getrocknet und die Verbindung 14 mittels TSC. isoliert (Säulenlänge: 60 cm, \varnothing : 10 cm). Umkristallisieren aus MeOH ergab 3 g (20%) 14 als gelbe Kristalle, Smp. 82,5–83,5°. – MS.: 271 (100), 270 (36,4), 243 (8,5), 241 (11,2), 139 (5), 77 (4,1).

$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}$ (271,322)	Ber. C 84,11	H 4,83	N 5,16%	Gef. C 84,03	H 4,99	N 5,30%
---	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

1.7. 3-Phenyl-5-(4-chlorphenyl)-2,1-benzisoxazol (15). – 1.7.1. 4-Chlor-4'-nitro-biphenyl (21). In 50 ml konz. Salpetersäure ($d = 1,4$) wurden bei 20° 16 g 4-Chlorbiphenyl (Aldrich) eingetragen und die Temp. im Verlaufe von 60 Min. auf 70° erhöht. Nach 4 Std. bei 70–75° wurden 250 g Eis zugegeben, unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt und rohes 21 abgenutscht, gründlich mit Wasser und mit 2 × 25 ml eiskaltem Äthanol gewaschen und dann getrocknet. Umkristallisieren aus Äthanol ergab 13 g (5,6%) 21, gelbe Kristalle, Smp. 140,5–141,5°. – MS.: 235 (30), 233 (100), 203 (131), 187 (85), 175 (10,8), 152 (92,3).

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClNO}_2$	Ber. C 61,69	H 3,45	Cl 15,17	N 5,99%
(233,657)	Gef. „ 61,59	„ 3,58	„ 15,07	„ 6,09%

1.7.2. 4-Amino-4'-chlor-biphenyl. Reduktion von 200 mg **21** mit 1 g Zinn in 15 ml konz. Salzsäure und 30 ml Äthanol ergab nach 2 Std. Erwärmen unter Rückfluss 4-Amino-4'-chlor-biphenyl, Smp. 133° (Lit. [10]; Smp. 134°); Misch-Smp. mit authentischer Probe zeigte keine Depression.

1.7.3. 3-Phenyl-5-(4-chlorphenyl-2,1-benzisoxazol (**15**). Zu einer Lösung von 74 g KOH in 150 ml MeOH wurden bei 0–5° 8,1 g Benzylcyanid und eine Suspension von 10 g **21** in 150 ml MeOH unter Rühren gegeben. Das Gemisch wurde 4 Std. bei 0–5°, 1 Std. bei 20–21° und 2 Std. bei 70° gerührt, dann bei 0° über Nacht stehengelassen, wobei **15** ausfiel. Das Produkt wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Umkristallisieren aus Äthanol/CHCl₃ wurden 4,32 g (33%) **15** als gelbe Blättchen vom Smp. 158–160° erhalten. – MS.: 307 (50,9), 305 (100), 270 (9,6), 241 (9,6), 105 (77).

C ₁₉ H ₁₂ ClNO	Ber. C 74,64	H 3,96	Cl 11,59	N 4,58%
(305,757)	Gef. „ 74,81	„ 4,19	„ 11,87	„ 4,71%

2. Photolysen in konz. Salzsäure bzw. konz. Schwefelsäure. – *Allgemeine Bemerkungen.* Sofern nichts anderes vermerkt ist, sei unter «Aufarbeitung» folgendes Vorgehen verstanden: Verdünnung mit gleichem Volumen Eis/Wasser, neutralisieren mit 10proz. NaOH-Lösung bis pH ca. 6, dann mit NaHCO₃-Lösung bis pH 7, Extraktion mit Äther oder CH₂Cl₂. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. V. abgedampft.

2.1. Photolyse von 3-Phenyl-2,1-benzisoxazol (**3**). – 2.1.1. In konz. Salzsäure. Eine Lösung von 1 g **3** in 140 ml konz. Salzsäure wurde 1,5 Std. bestrahlt und aufgearbeitet. DC. zeigte 2 Verbindungen, die durch TSC. getrennt wurden (Säulenlänge: 51 cm, Ø: 7 cm). Erhalten wurden 75% 2-Amino-5-chlor-benzophenon (**6**) und 8,4% 2-Amino-3-chlor-benzophenon (**16**).

6. – Rf 0,19, gelbe Nadeln (Petroläther), Smp. 98° (Lit. Smp. 100° [7]), IR.-Spektrum mit demjenigen einer authentischen Probe identisch, Misch-Smp. ohne Depression. Das erhaltene Produkt (**6**) wurde auch in **10** umgewandelt (s. 1.2.2) und seine Struktur damit erhärtet.

16. – Rf 0,37, gelbe Kristalle (Methanol), Smp. 31–32°. Identisch (GC.) mit einem authentischen Produkt (s. unabhängige Synthese unter Kap. 3.1). – IR.: 3470, 3320_m (NH₂); 1630_s (C=O, H-Brücke). – MS.: 231 (100), 195 (10), 154 (37,5), 105 (25), 77 (40).

C ₁₃ H ₁₀ ClNO	Ber. C 67,40	H 4,35	Cl 15,30	N 6,05%
(231,684)	Gef. „ 67,56	„ 4,43	„ 15,40	„ 6,14%

2.1.2. In konz. Schwefelsäure. Eine Lösung von 1 g 3-Phenyl-2,1-benzisoxazol (**3**) in 140 ml 66proz. Schwefelsäure wurde 1,5 Std. bestrahlt, zur Spaltung des gebildeten sauren Esters zunächst alkalisch gestellt und danach wie üblich aufgearbeitet. Erhalten wurden 85% 2-Amino-5-hydroxy-benzophenon (**9**), orange-gelbe Nadeln (Äthanol), Smp. 127° (Lit. Smp. 127–128° [19]). Reduktive Desaminierung von **9** nach Standardmethode ergab 3-Hydroxy-benzophenon, Smp. 116° (Lit. [20]; Smp. 116°). Misch-Smp. ohne Depression.

2.2. Photolyse von 3-Phenyl-5-chlor-2,1-benzisoxazol (**11**). – 2.2.1. In konz. Salzsäure. Eine Suspension von 0,80 g **11** in 140 ml konz. Salzsäure wurde 7 Std. bestrahlt, von kleinen Mengen nicht umgesetztem Ausgangsmaterial abfiltriert und aufgearbeitet. Erhalten wurden 0,46 g (49,3%) 2-Amino-3,5-dichlor-benzophenon (**17**), gelbe Kristalle (Äthanol), Smp. 93,5–94,5° (Lit. [8]; Smp. 93–94°), Misch-Smp. ohne Depression, IR.-Spektrum identisch mit demjenigen einer authentischen Probe. Verbindung **17** wurde auch durch Reduktion von **13** nach Standardmethode erhalten (700 mg **13**, 1 g Zinn, 50 ml konz. Salzsäure, 50 ml Äthanol, 3 Std. Erhitzen unter Rückfluss).

2.2.2. In 90proz. Schwefelsäure. Eine Lösung von 1 g 3-Phenyl-5-chlor-2,1-benzisoxazol (**11**) in 140 ml 90proz. Schwefelsäure wurde 2 Std. bestrahlt und wie unter 2.1.2. aufgearbeitet. Erhalten wurden 3,7 g (34,8%) 2-Amino-6-chlor-5-hydroxy-benzophenon (**35**), hell-gelbe Nadeln (Wasser), Smp. 141–142°. – IR.: 3380, 3290_m (NH₂); 1660_s (C=O). – ¹H-NMR. (DMSO-d₆): 4,60 (br. s, 2 H, Amin); 7,12 (s, 2 H); 7,60–7,80 (m, 5 H, arom.). – ¹H-NMR. (CDCl₃): 6,70 und 7,00 (2d, J = 8 Hz, 2 H, arom. ortho-Wasserstoffatome) u. a. Signale. – MS.: 248 (100), 230 (10), 211 (16), 170 (23), 105 (43), 77 (66).

Die vorgeschlagene Struktur wurde durch Oxydation zu 2-Amino-6-chlor-5-hydroxybenzochinon (**3a**) bestätigt (s. Kap. 3.2).

C ₁₃ H ₁₀ ClNO ₂	Ber. C 63,04	H 4,07	Cl 14,31	N 5,65%
(247,684)	Gef. „ 63,20	„ 4,19	„ 14,28	„ 5,56%

2.3. *Photolyse von 3-Phenyl-5-brom-2,1-benzisoxazol (12)*. - 2.3.1. *In konz. Salzsäure*. Durchführung analog zu 2.2.1. Aus 0,80 g **12** wurden 0,44 g (49%) 2-Amino-5-brom-3-chlor-benzophenon (**18**) als gelbe Kristalle (Petroläther Sdp. 40–65°), Smp. 103–104°, erhalten. - ¹H-NMR. (DMSO-d₆): 7,07 (br. s, 2 H, Amin); 7,35 und 7,75 (2d, J = 2 Hz, 2 H, arom. *meta*-Wasserstoffatome); 7,57 (s, 5 H, arom.). - MS.: 310 (100), 229 (30,8), 105 (9,6), 77 (8,3).

C ₁₃ H ₉ BrClNO	Ber. C 50,28	H 2,92	Hal 37,14	N 4,51%
(310,585)	Gef. „ 50,50	„ 3,09	„ 37,04	„ 4,70%

2.3.2. *In konz. Schwefelsäure*. Durchführung analog zu 2.2.2. Aus 1,0 g **12** wurden 3,75 g (35,2%) 2-Amino-6-brom-5-hydroxy-benzophenon (**36**) als hellgelbe Nadeln (H₂O) erhalten, Smp. 161–162°. - IR.: 3600–300 br. (Phenol, Amin maskiert); 1675s (C=O). - ¹H-NMR. (DMSO-d₆): 4,42 (br. s, 2 H, Amin); 6,67 und 6,87 (2d, J = 8 Hz, 2 H, arom. *ortho*-Wasserstoffatome); 7,60–7,80 (m, 5 H, arom.). - MS.: 292 (73,1), 291 (100), 211 (29,2), 105 (80,8), 77 (46,2).

C ₁₃ H ₁₀ BrNO ₂	Ber. C 53,45	H 3,45	Br 27,35	N 4,80%
(292,14)	Gef. „ 53,62	„ 3,66	„ 27,16	„ 4,83%

Die Struktur wurde durch Oxydation zu 2-Brom-3-benzoyl-1,4-benzochinon bestätigt (s. Kap. 3.3).

2.4. *Photolyse von 3-Phenyl-5,7-dichlor-2,1-benzisoxazol (13)*. - 2.4.1. *In konz. Salzsäure*. Keine Reaktion. Reaktand wurde vollständig zurückgewonnen.

2.4.2. *In 90proz. Schwefelsäure*. Durchführung analog zu 2.2.2. Aus 1,0 g **13** wurden 0,25 g (23,4%) 2-Amino-3,6-dichlor-5-hydroxy-benzophenon (**37**) als hellgelbe Nadeln (H₂O) erhalten, Smp. 135–136°. - IR.: 3333s br. (Phenol, Amin maskiert); 1667s (C=O). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 4,10 (br. s, 2 H, Amin); 5,37 (br. s, 1 H, Phenol); 7,10 (s, 1 H); 7,40–7,90 (m, 5 H, arom.). - MS.: 283 (69,3), 282 (72), 281 (100), 280 (96), 264 (10,7), 246 (16), 105 (50,7), 77 (34,7).

C ₁₃ H ₉ Cl ₂ NO ₂	Ber. C 55,35	H 3,22	Cl 25,13	N 4,97%
(282,129)	Gef. „ 55,49	„ 3,36	„ 25,08	„ 5,19%

2.5. *Photolyse von 3,5-Diphenyl-2,1-benzisoxazol (14)*. - 2.5.1. *In konz. Salzsäure*. Eine Suspension von 1 g **14** in 140 ml Säure wurde 5 Std. bestrahlt, von nicht umgesetztem Ausgangsmaterial (0,2 g) abfiltriert und aufgearbeitet. DC. zeigte 2 Verbindungen, die durch TSC. (Säulenlänge: 38 cm, Ø: 10 cm) getrennt wurden und sich als **19** und **20** erwiesen. - 2-Amino-5-(4-chlorphenyl)-benzophenon (**19**), Rf 0,19, als gelbe Kristalle (Methanol), Smp. 128,5–129,5°. Ausbeute 0,34 g (30,2%). - IR.: 3436, 3322m (NH₂); 1616s (C=O, H-Brücke). - MS.: 307 (64,5), 273 (45,2), 196 (14,7), 167 (51,6), 105 (51,6), 77 (100).

C ₁₉ H ₁₄ ClNO	Ber. C 74,15	H 4,59	Cl 11,52	N 4,55%
(307,783)	Gef. „ 74,47	„ 4,66	„ 11,31	„ 4,73%

2-Amino-3-chlor-5-phenyl-benzophenon (**20**), Rf 0,39, gelbe Nadeln (Methanol), Smp. 106–107°, Ausbeute (0,03 g (2,8%)). - IR.: 3440, 3320m (NH₂); 1628s (C=O, H-Brücke). - MS.: 307 (100), 271 (14,8), 167 (17,2), 105 (24,6), 77 (34,4).

C ₁₉ H ₁₄ ClNO	Ber. C 74,15	H 4,59	Cl 11,52	N 4,55%
(307,783)	Gef. „ 74,10	„ 4,72	„ 11,35	„ 4,55%

2.5.2. *In Schwefelsäure*. Nicht durchgeführt, da **14** sogar von 55proz. Schwefelsäure angegriffen wird.

3. *Herstellung von Vergleichsubstanzen und von Derivaten der Photolyseprodukte zu deren Identifizierung*. - 3.1. *Unabhängige Synthese von 2-Amino-3-chlor-benzophenon (16)*. Ein Gemisch aus 3-Phenyl-7-chlor-2,1-benzisoxazol (**10**) (s. Kap. 1.3) wurde mit 500 mg Zinn, 20 ml konz. Salzsäure und 25 ml Äthanol 1 Std. unter Rückfluss erwärmt, die Lösung vom unverbrauchten Zinn abdekantiert, mit 20 ml Wasser verdünnt und mit 10proz. NaOH-Lösung neutralisiert. Die Äther-Phase wurde mit photochemisch erhaltenem **16** im GC. verglichen (25 m Emulphor-Kolonne, Ø: 0,4 mm, Ofen-Temp. 185°, Trägerdruck 0,4 Atm.). Retentionszeiten für das Reduktionsprodukt aus **10** und das photochemische Produkt aus **3**: 613 bzw. 604 Sekunden. Ein Gemisch von beiden Produkten zeigte nur einen Pik.

3.2. *Oxydation von 2-Amino-5-hydroxy-6-chlor-3-benzoyl-1,4-chinon (39)*. Eine Suspension von 300 mg **35** in 400 ml 10proz. Schwefelsäure wurde auf 0° abgekühlt und soviel einer Lösung von 100 g Chromtrioxid in 160 g konz. Schwefelsäure, die mit H₂O auf 500 ml verdünnt wurde,

unter Rühren zugetropft (ca. 24 Tropfen), bis die Suspension trüb wurde; nach 15 Min. weiterrühren, wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die organische Phase mit H_2O gewaschen, über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet und das Chinon **39** mittels TSC. isoliert (Säulenlänge: 45 cm, \varnothing : 4 cm). Kristallisation aus Äther ergab 180 mg (60,3%) **39** als gelbe Kristalle, Smp. 98–99,5°. – IR.: 1680s (C=O, Benzoyl); 1670s (C=O, Chinon). – $^1\text{H-NMR}$. (CCl_4): 6,71 und 6,91 (2d, $J=10$ Hz, 2 H am Chinonring); 7,40–8,00 (m, 5 H, arom.). – MS.: 246 (40,7), 218 (29,1), 105 (100), 77 (55,8).

$\text{C}_{13}\text{H}_7\text{ClO}_3$ (246,652) Ber. C 63,31 H 2,86 Cl 14,37% Gef. C 63,46 H 3,03 Cl 14,33%

3.3 Oxydation von 2-Amino-5-hydroxy-6-brom-benzophenon (**36**) zu 2-Brom-3-benzoyl-1,4-chinon (**40**). Wurde analog zu 3.2 durchgeführt. Kristallisation aus Äther ergab 63,7% **40** als gelbe Kristalle, Smp. 133–134°. – IR.: 1680s (C=O, Benzoyl); 1670s (C=O, Chinon). – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 6,87 und 7,12 (2d, $J=10$ Hz, 2 H); 7,50–8,10 (m, 5 H, arom.). – MS.: 293 (18,3), 291 (16,7), 264 (11,7), 262 (11,7), 206 (18,3), 105 (100), 77 (44,2).

$\text{C}_{13}\text{H}_7\text{BrO}_3$ (291,108) Ber. C 53,64 H 2,42 Br 27,45% Gef. C 53,62 H 2,47 Br 27,66%

3.4 Oxydation von 2-Amino-5-hydroxy-3,6-dichlor-benzophenon (**37**) zu 2,5-Dichlor-3-benzoyl-1,4-chinon (**41**). Durchführung analog zu 3.1. Kristallisation aus Äther ergab 61,1% **41**, gelbe Kristalle, Smp. 180–181°. – IR.: 1672s (C=O, Benzoyl); 1663s (C=O, Chinon). – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 7,28 (s, 1 H); 7,50–8,00 (m, 5 H, arom.). – MS.: 281 (21,8), 253 (24,4), 246 (7,7), 105 (100), 77 (43,6).

$\text{C}_{13}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{O}_3$ (281,087) Ber. C 55,55 H 2,15 Cl 25,23% Gef. C 55,41 H 2,37 Cl 25,33%

3.5 Unabhängige Synthese von 2-Amino-5-(4-chlorphenyl)-benzophenon (**19**). 0,5 g 3-Phenyl-5-(4-chlorphenyl)-2,1-benzisoxazol (**15**, s. 1.1.7) wurden mit 2 g Zinn, 25 ml konz. Salzsäure und 25 ml Äthanol analog zu 3.1 reduziert. Die mit 10proz. NaOH-Lösung alkalisch gestellte Lösung wurde mit Äther extrahiert, die organische Phase über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.V. entfernt. Das zurückgebliebene Produkt ergab nach 2maliger Umkristallisation aus Methanol 0,3 g (59,6%) **19**, Smp. 128,5–129,5°. IR.-Spektren des Reduktionsproduktes von **15** und des photochemischen Produktes aus **14** waren identisch; Misch-Smp. der beiden ohne Depression, Rf-Werte identisch.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. Giovannini, J. Rosales & B. de Sousa, *Helv.* **54**, 211 (1971).
- [2] M. Georgarakis, Th. Doppler, M. Märky, H.-J. Hansen & H. Schmid, *Helv.* **54**, 2916 (1971).
- [3] E. Bamberger & S. Lindberg, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **42**, 1723 (1909).
- [4] R. B. Davis & L. C. Pizzini, *J. org. Chemistry* **25**, 1884 (1960).
- [5] B. Loev & M. M. Goodman, *Chemistry & Ind.* 1967, 2026.
- [6] M. Ogata, private Mitteilung, s. auch [11].
- [7] F. D. Chattaway, *J. chem. Soc.* **85**, 344 (1904).
- [8] L. H. Sternbach, E. Reedér, O. Keller & W. Metlesics, *J. org. Chemistry* **26**, 4488 (1961).
- [9] R. J. W. Le Fèvre & E. E. Turner, *J. chem. Soc.* 1928, 245.
- [10] P. Gelmo, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **39**, 4176 (1906).
- [11] M. Ogata, H. Matsumoto & H. Kano, *Tetrahedron* **25**, 5205 (1969).
- [12] E. Georgarakis, Dissertation Univ. Zürich 1972.
- [13] P. G. Gassman & L. R. Cryberg, *J. Amer. chem. Soc.* **91**, 5176 (1969).
- [14] P. G. Gassman, *Accounts. chem. Res.* **3**, 26 (1970).
- [15] S. T. Lee & K. Morokuma, *J. Amer. chem. Soc.* **93**, 6863 (1971).
- [16] E. Heilbronner & H. Bock, «Das HMO-Modell und seine Anwendungen», Bd. 1, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1968, S. 129.
- [17] P. Claus et al., *Pure & appl. Chemistry* **33**, 339 (1973).
- [18] L. M. Jackman & S. Sternhell, 'Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry', 2nd Ed., Pergamon Press 1972, S. 216.
- [19] F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, *Chem. Abstr.* **60**, P 12034 h (1964).
- [20] W. A. Smith, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **24**, 4044 (1891).