

ÜBER DIE REAKTION VON HYDROXYLAMIN MIT 2,6-DIMETHYL-3-ACETYLCHROMON¹⁾

F. Eiden und W. Löwe

Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin

(Received in Germany 23 February 1970; received in UK for publication 12 March 1970)

Nach G. Wittig und F. Bangert²⁾ entsteht aus 2,6-Dimethyl-3-acetylchromon (**1**) durch Erhitzen mit Hydroxylamin-hydrochlorid und Natriumacetat in verdünnter Essigsäure ein " γ -Monoxim" sowie ein " α -Dioxim". Das " γ -Monoxim" soll sich durch Rückflußerhitzen in Sodalösung in ein " α -Monoxim" umlagern oder durch Erwärmen des " α -Dioxims" in konz. Schwefelsäure bilden. Durch Reaktion mit Hydroxylamin-hydrochlorid in Natronlauge soll aus dem " γ -Monoxim" ein " γ -Dioxim" entstehen, das sich durch Rückflußerhitzen mit Salzsäure wiederum zum " γ -Monoxim" hydrolysiert lassen soll.

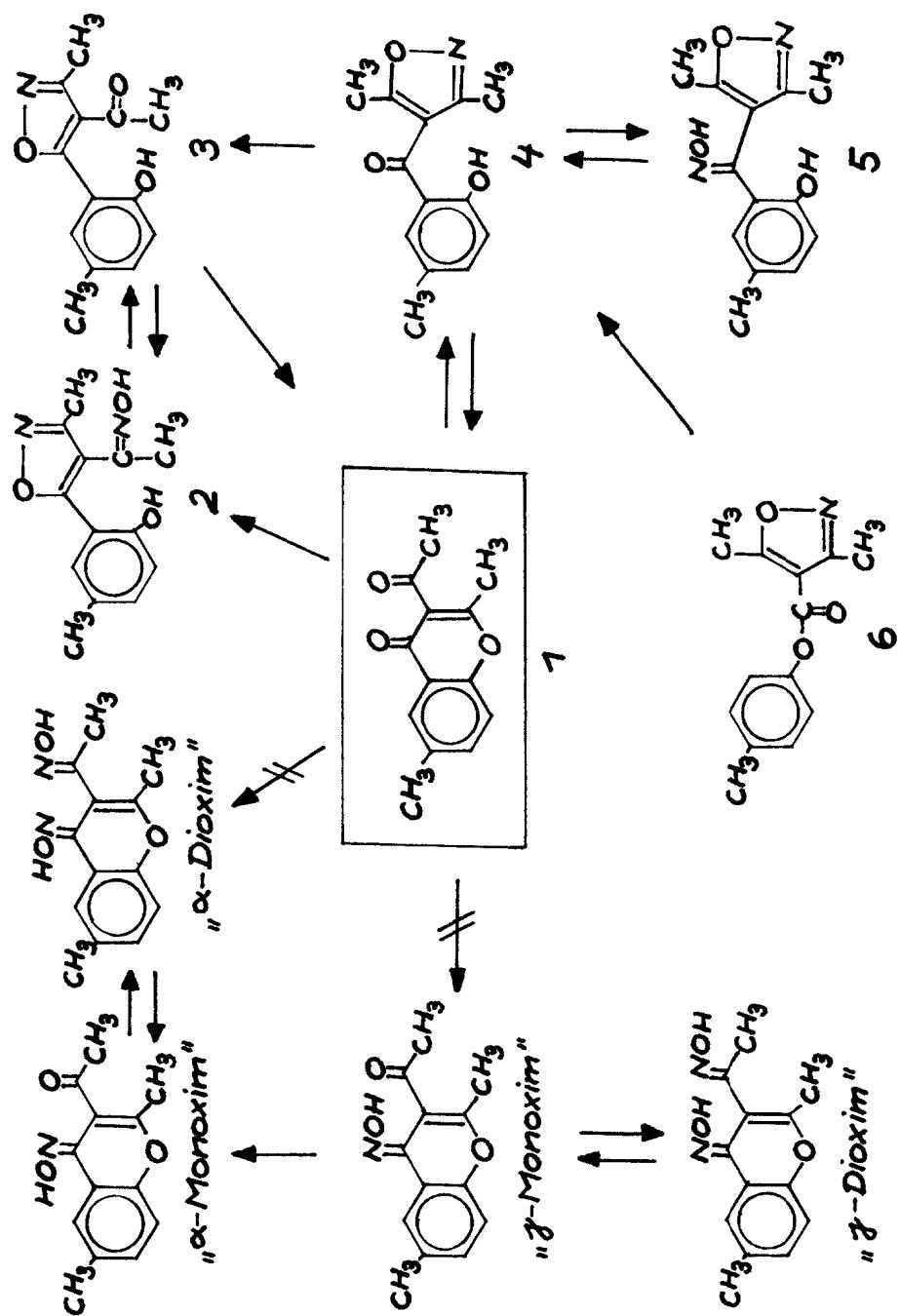
Wir fanden, daß die Reaktionsprodukte als Acyl-isoxazole (**3** und **4**) bzw. als Isoxazol-oxime (**2** und **5**) zu formulieren sind.

Beweise: Das Isoxazol **4** ist auf eindeutigem Wege, nämlich aus dem Ester **6**³⁾ durch Phenylester-Acylphenol-Umlagerung mit AlCl₃ darstellbar.

Sowohl aus **3** als auch aus **4** entsteht durch Einwirken von Wasserstoff/Raney-Nickel **1** und Ammoniak. Diese Reaktionen lassen sich am besten durch Isoxazol-Spaltung, Hydrolyse des gebildeten Imins und Chromon-Ringschluß erklären.

Die von Wittig beschriebene Umlagerung des " γ -Monoxims" in das " α -Monoxim" beim Erwärmen in Sodalösung muß demnach auf einer Isoxazol-Isomerisierung beruhen, d. h. auf der Umlagerung des Isoxazols **4** in das Isomere **3**.

Vorsichtiges Erwärmen in Acetanhydrid überführt **2** und **5** in Monoacetyl-Derivate (nach IR- und NMR-Spektren Oximester); unter gleichen Bedingungen reagieren **3** und **4** nicht. Durch längeres Rückflußerhitzen in Acetylchlorid oder Acetan-



hydrid/Pyridin entstehen aus **2** und **5** Bisacetyl-Derivate (Oxim- und Phenol-ester), aus **3** und **4** Monoacetyl-Derivate (Phenoester).

Mit Jod in alkalischer Lösung entsteht aus **3** Jodoform; **2**, **4** und **5** reagieren unter gleichen Bedingungen nicht.

Die Substanzen **1** - **5** wurden nach den von Wittig angegebenen Arbeitsvorschriften^{2,3)} hergestellt. **6** wurde aus 3,5-Dimethyl-4-isoxazolcarbonsäurechlorid⁴⁾ durch Reaktion mit 4-Methylphenol in Pyridin synthetisiert; durch Erhitzen von **6** mit Aluminiumchlorid auf 170° entstand **4**. Die Monoacetyl-Derivate (Oximester) von **2** und **5** wurden durch kurzzeitiges, gelindes Erwärmen in Acetanhydrid auf dem Wasserbad dargestellt, die Bisacetyl-Derivate von **2** und **5** sowie die Acetyl-Derivate von **3** und **4** durch mehrstündigiges Erhitzen in einem Acetanhydrid-Pyridin-Gemisch.

Die Ergebnisse der Elementaranalysen von **1** - **6** sowie der Acetyl-Derivate stimmten mit den berechneten Werten überein; Mol.-Gew. wurden massenspektroskop. bestimmt. Die IR-Spektren wurden in KBr gemessen, die NMR-Spektren in DMSO-d₆.

2 (Schmp. 226°, Eisessig): IR: 1640/cm. NMR: CH₃: δ 1.82 (s); 2.22 (s); 2.30 (s) ppm; aromat.: 7.16 (s); 7.0 (dd); OH: 9.75 (s); 11.0 (s), beide mit D₂O austauschbar.

Monoacetyl-Derivat (Schmp. 162° (Z., Methanol/Wasser)). IR: 1785/cm. NMR: CH₃: 2.0 (s); 2.2 (s); 2.3 (s); 2.44 (s); aromat. 7.3 (s); 7.0 (dd); OH: 10.0 (s), austauschbar.

Bisacetyl-Derivat (Schmp. 81°, Äthanol/Wasser): IR: 1760, (1770)/cm. NMR: CH₃: 2.0 (s); 2.16 (s); 2.28 (s); 2.44 (s); aromat.: 7.4 (m).

3 (Schmp. 160°, Methanol/Wasser): IR: 1675/cm. NMR: CH₃: 2.15 (s); 2.30 (s); 2.40 (s); aromat.: 7.2 (s); 7.1 (dd); OH: 10.0 (s), austauschbar.

Acetyl-Derivat (Schmp. 70°, Methanol/Wasser): IR: 1675, 1775/cm. NMR: 4·CH₃: 2.1 (s); 2.2 (s); 2.4 (s); aromat.: 7.4 (m).

4 (Schmp. 100°, Methanol/Wasser): IR: 1640/cm. NMR: CH₃: 2.20 (s); 2.25 (s); 2.30 (s); aromat.: 7.2 (s); 7.0 (dd); OH: 10.2 (s), austauschbar.

Acetyl-Derivat (Schmp. 56°, Methanol/Wasser): IR: 1640, 1745, 1755/cm. NMR:

$4\cdot\text{CH}_3$: 2.0 (s); 2.25 (s); 2.3 (s); 2.4 (s); aromat.: 7.4 (s); 7.3 (dd).

5 (Schmp. 159°, Äthanol/Wasser): IR: 1620/cm. NMR: CH_3 : 2.0 (s); 2.19 (s); 2.20 (s); aromat.: 6.75 (s); 6.9 (dd); OH: 10.65 (s); 11.85 (s), beide austauschbar.

Monoacetyl-Derivat (Schmp. 115°, Methanol/Wasser): IR: 1775/cm. NMR: $4\cdot\text{CH}_3$: 2.0 (s); 2.1 (s); 2.2 (s); aromat.: 7.0 (m); OH: 10.0 (s), austauschbar.

Bisacetyl-Derivat (Schmp. 135°, Äthanol): IR: 1760, 1770/cm. NMR: $5\cdot\text{CH}_3$: 2.0 (s); 2.2 (s); 2.4 (s); aromat. 7.4 (s); 7.3 (dd).

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

-
- 1) Zugl. 29. Mitt. über Untersuchungen an 4-Pyronen. 28. Mitt. F. Eiden und M. Peglow, Arch. Pharmaz. 303, (1970), im Druck; 27. Mitt. F. Eiden und M. Peglow, Chem. Ber. 102, 3950 (1969).
 - 2) G. Wittig und F. Bangert, Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 2627 (1925).
 - 3) G. Wittig, Liebigs Ann. Chem. 446, 155 (1926).
 - 4) Hoffmann-La Roche, DRP. 634286 v. 26.8.1936 (C.A. 31, 2189 (1937)).