

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 149649 B



DIREKTORATET FOR  
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 4742/82

(51) Int.Cl.<sup>4</sup>: C 07 D 261/12

(22) Indleveringsdag: 26 okt 1982

(41) Alm. tilgængelig: 27 apr 1984

(44) Fremlagt: 25 aug 1986

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: -

(71) Ansøger: A/S \*CHEMINOVA; Lemvig, DK.

(72) Opfinder: Niels \*Jacobsen; DK, Hans \*Kolind-Andersen; DK.

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af en 5-methyl-3-isoxazolol

(57) Sammendrag:

4742-82

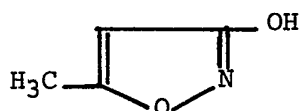
5-Methyl-3-isoxazolol fremstilles ved, at man til en vandig alkalisk opløsning af hydroxylamin med en pH-værdi i området 8-12 sætter diketen eller en ester af aceteddikesyre, idet der drages omsorg for hurtig opblanding i den alkaliske opløsning og fastholdelse af blandingens pH-værdi inden for det angivne område under reaktionen samt for, at blandingens temperatur holdes under ca. 30°C, og at man efter afslutning af omsætningen af hydroxylamin med diketen eller aceteddikesyreester blander reaktionsblandingen hurtigt med et overskud af vandig syre under opnåelse af en stærkt sur blanding, så at 5-methyl-3-isoxazolol dannes som overvejende reaktionsprodukt, hvorpå man isolerer dette produkt.

LN 149649 B

## 1

Opfindelsen angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af 5-methyl-3-isoxazolol (også betegnet som 5-methyl-isoxazol-3-ol), der er kendt som et effektivt jordfungicid med vækstfremmende egenskaber.

5 Forbindelsen har formlen



og dets smeltepunkt er angivet til 86°C.

10 Det er kendt at fremstille forskellige substituerede 3-isoxazololer ved tilsætning af en passende substitueret aceteddikesyreester, f.eks. methyl- eller ethylesteren, til en vandig alkalisk opløsning af hydroxylamin og efterfølgende hurtig blanding af reaktions-

15 blandingen med et overskud af vandig syre, f.eks. koncentreret saltsyre, til dannelselse af en stærkt sur blanding, hvori den ønskede 3-isoxazolol dannes, og hvorfra den derefter kan isoleres [jvf. således 1) R. Jacquier et al. i Bull. Soc. Chem. France 1970, side 1978-1985 og 2685-

20 2690, og samme tidsskrift 1967, side 3003-3004, 2) A.R. Katritzky et al. i Proc. Chem. Soc. (London), 1961, side 387-388, og 2) A.J.Boulton et al. i Tetrahedron 20 (1964), side 2835-2840]. Benyttes i stedet for nævnte hurtige blanding med overskud af syre en langsom syrning af re-

25 aktionsblandingen til en pH-værdi på 3-5, opnås normalt ingen 3-isoxazolol, men i stedet en 5-isoxazolol. Således opnåede R. Jacquier et al. (Bull. Soc. Chem. France 1967, side 3003-3004, og 1970, side 2685-2690) ved indvirkning af  $\gamma$ -cyclopropyl-,  $\alpha$ -methyl- eller  $\alpha$ -ethyl-acet-

30 eddikesyreethylester på hydroxylamin i basisk opløsning og påfølgende langsom syrning til pH 4,5 henholdsvis 3-cyclopropyl-5-isoxazolol, 3,4-dimethyl-5-isoxazolol og 3-methyl-4-ethyl-5-isoxazolol (i udbytter på 50-55%), medens der ved hurtig syrning med stort overskud af koncentreret saltsyre kunne isoleres henholdsvis 5-cyclopropyl-

35 3-isoxazolol, 4,5-dimethyl-3-isoxazolol og 4-ethyl-5-methyl-3-isoxazolol (i udbytter på 35-40%) foruden de nævnte 5-isoxazoloner.

Reaktionsmekanismen ved omsætninger af denne art er diskuteret af flere forfattere, og det er blevet anset for sandsynligt (R. Jacquier et al. i Bull. Soc. Chem. France 1970, side 2685-2690), at der ved reaktion 5 nen mellem hydroxylamin og  $\beta$ -ketoesteren dannes to intermediater, nemlig en oxim og en hydroxamsyre, og at den første ved passende moderat syrning ringslutter til en 5-isoxazolone, medens den sidste ved hurtig syrning med stort overskud af syre ringslutter til en 3-isoxazolone.

10 Det er ligeledes angivet i litteraturen, at substitution i  $\alpha$ -stillingen i  $\beta$ -ketoesteren normalt begünstiger dannelsen af 3-isoxazolone (Bull. Soc. Chem. France 1970, side 2688), og det er yderligere angivet i litteraturen (Bull. Soc. Chem. France 1967, side 3004), 15 at indvirkning af hydroxylamin i alkalisk opløsning på den ikke-substituerede aceteddikesyreethylester altid fører til 3-methyl-5-isoxazolone og til et kondenseret produkt, for hvilket der er blevet foreslået forskellige strukturer. Overensstemmende hermed fremgår det af tabel 20 I og tabel III i Bull. Soc. Chem. France 1970, side 2687 og 2688, at 5-methyl-3-isoxazolone ikke er påvist.

5-Methyl-3-isoxazolone har det således øjensynligt ikke hidtil været muligt at fremstille ved den direkte indvirkning af hydroxylamin på aceteddikesyreester og 25 påfølgende hurtig syrning af reaktionsblandingen. Fremstillingen er sket enten ved anvendelse af helt andre reaktionsveje (f.eks. ved omsætning af hydroxylamin i alkalisk opløsning med ethyl-3-chlorbut-2-enoat, hvilket sidste stof fremstilles ved indvirkning af phosphorpen- 30 chlorid på ethyl-3-oxobutyrate) eller ved blokering af  $\beta$ -carbonylgruppen i aceteddikesyreesteren, specielt ved dannelsen af en dimethylacetalgruppe, hvorefter esteren med den blokerede carbonylgruppe omsættes med hydroxylamin til den tilsvarende hydroxamsyre, som ved efterføl- 35 gende syrning af den hydroxamsyreholdige reaktionsblanding ringslutter til 5-methyl-3-isoxazolone (Bull. Soc. Chem. France 1970, side 1978-1985).

Det er imidlertid klart, at en fremstilling af 5-

methyl-3-isoxazolol ved en direkte indvirkning af hydroxylamin på usubstituerede aceteddikesyreestere med påfølgende syrning på lignende måde som ved anvendelse af substituerede aceteddikesyreestere, uden behov for forudgående blokering af  $\beta$ -carbonylgruppen, ville være en teknisk enkel og økonomisk fordelagtig fremgangsmåde i sammenligning med de kendte fremgangsmåder til fremstilling af denne forbindelse.

Opfindelsen er baseret på den erkendelse, at en sådan fremstilling faktisk er mulig, endda under opnåelse af høje udbytter af 5-methyl-3-isoxazolol, når der iagtages særlige forholdsregler ved fremgangsmådens gennemførelse, og det har yderligere vist sig, at man ved anvendelse af disse forholdsregler også, i stedet for aceteddikesyreester, kan anvende diketen.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man til en vandig alkalisk opløsning af hydroxylamin med en pH-værdi i området 8-12 sætter diketen eller en ester af aceteddikesyre, idet der drages omsorg for hurtig opblanding i den alkaliske opløsning og fastholdelse af blandingens pH-værdi inden for det angivne område under reaktionen, samt at blandingens temperatur holdes under ca.  $30^{\circ}\text{C}$ , og at man efter afslutning af omsetningen af hydroxylamin med diketen eller aceteddikesyreester blander reaktionsblandingen hurtigt med et overskud af vandig syre under opnåelse af en stærkt sur blanding, så at 5-methyl-3-isoxazolol dannes som overvejende reaktionsprodukt, hvorpå man isolerer dette produkt.

Det er for denne fremgangsmåde vigtigt, at der drages omsorg for hurtig opblanding af den tilsatte diketen eller ester i den alkaliske opløsning, så at der ikke i væsentlig grad dannes lokale overskud, som kan give anledning til uønskede sidereaktioner, og det er et specielt vigtigt træk ved fremgangsmåden, at der under reaktionen mellem hydroxylamin og diketen eller aceteddikesyreester sørges for kontrol af pH-værdien og fastholdelse af denne værdi i det angivne område. Fortrinsvis fastholdes pH på en værdi omkring 10. Det er overra-

skende, at man ved overholdelse af disse enkle forholdsregler ved en i øvrigt i og for sig kendt fremgangsmåde også har kunnet opnå 5-methyl-3-isoxazolol, og tilmed i så høje udbytter som omkring 70%. Foruden 5-methyl-3-isoxazolol dannes normalt også 3-methyl-5-isoxazolol, dimerisationsprodukt heraf og andre biprodukter. Hvis man i stedet for den nævnte surgøring ved hurtig blanding med stærk syre anvender den førnævnte langsomme surgøring til pH 3-5, får man, ligesom ved den kendte fremgangsmåde næsten udelukkende 3-methyl-5-isoxazolol, også i højt udbytte. Det har vist sig, at de udbytter, der ved disse to surgøringsmetoder kan opnås ud fra samme reaktionsblanding (der foreligger efter omsætning af hydroxylamin og aceteddikesyreester eller diketenen), tilsammen vil overstige 100%, og dette tyder afgørende på et fælles intermediat for de to produkter, i modsætning til det ovenfor nævnte, af R. Jacquier et al. fundne resultat ved den kendte fremgangsmåde.

Nærmere enkeltheder ved udførelse af fremgangsmåden ifølge opfindelsen i praksis vil fremgå af det følgende: Den anvendte alkaliske opløsning af hydroxylamin kan fremstilles ved at opløse den ønskede mængde hydroxylamin i form af et salt, såsom chloridet eller sulfatet, i en vandig alkalihydroxidopløsning, fortrinsvis en vandig natriumhydroxidopløsning, der kan være af en koncentration på 1 N til 20 N, bedst 2 N til 6 N. Temperaturen herunder er ikke så væsentlig og kan variere inden for ret vide grænser, f.eks. fra  $-5^{\circ}\text{C}$  til  $+50^{\circ}\text{C}$ . Opløsningens pH indstilles på den ønskede værdi i området fra 8 til 12, og som før nævnt helst omkring 10. Inden den efterfølgende tilsætning af aceteddikesyreester eller diketenen drages der omsorg for, at opløsningens temperatur ikke er så høj, at det i væsentlig grad vil kunne skade reaktionsforløbet. Temperaturen bør under reaktionen som nævnt holdes under ca.  $30^{\circ}\text{C}$ , og det foretrækkes i reglen en væsentligt lavere temperatur, helst en temperatur i området fra ca.  $-5^{\circ}\text{C}$  til ca.  $+10^{\circ}\text{C}$ .

Til den opnåede alkaliske opløsning af hydroxyl-

amin sættes diketenen eller aceteddikesyreesteren lidt efter lidt, f.eks. ved tildrypning, på en sådan måde, at der sker en hurtig opblanding i den alkaliske opløsning, og til hjælp herved anvendes hensigtsmæssigt mekanisk  
5 omrøring. Under reaktionen kontrolleres reaktionsblandin-  
gens pH-værdi, og den ønskede værdi kan fastholdes ved  
tilsætning af den herfor nødvendige mængde af den anvend-  
te vandige base, der fortrinsvis er vandig natriumhydro-  
xidopløsning, passende med en koncentration mellem 1 N og  
10 20 N, og bedst fra 2 N til 6 N. Endvidere sørges der for,  
eventuelt ved anvendelse af konventionelt kølearrange-  
ment, at reaktionsblandingen holdes på den forholdsvis  
lave temperatur, under ca. 30°C, og som nævnt fortrins-  
vis mellem ca. -5°C og ca. +10°C.

15 Den til omsætning med hydroxylaminen anvendte di-  
keten eller aceteddikesyreester tilsættes fortrinsvis i  
en med hydroxylaminen i det væsentlige ækvivalent mængde.  
Væsentligt overskud bør undgås for at sikre undgåelse af  
uheldige reaktioner i blandingen. Principielt kan anven-  
20 des en vilkårlig ester af aceteddikesyre, men det er i  
praksis fordelagtigt at anvende methyl- eller ethyleste-  
ren.

Ved passende langsom tilsætning af esteren eller  
diketenen vil det være muligt at opnå, at omsætningen  
25 med hydroxylamin kan være afsluttet praktisk taget sam-  
tidig med, at tilsætningen er tilendebragt. Imidlertid  
kan de nævnte reaktanter godt tilsættes noget hurtigere  
(under sikring af den omtalte hurtige opblanding i den  
alkaliske opløsning), idet man da blot efter endt til-  
30 sætning må lade blandingen henstå et stykke tid til ef-  
terreaktion. Man lader i så fald blandingen henstå, ind-  
til dens forbrug af base i det væsentlige er ophørt,  
hvilket markerer reaktionens afslutning, og fortrinsvis  
afpasses tilsætningen således, at efterreaktionen er af-  
35 sluttet inden 6 timer, bedst 1/2 til 1 time, efter endt  
tilsætning.

Den opnåede reaktionsblanding skal derefter hur-  
tigt gøres stærkt sur, fortrinsvis til opnåelse af en

negativ pH, ved en hurtig blanding med stort overskud af en vandig syre. Til dette formål anvendes i praksis fortrinsvis saltsyre eller svovlsyre. Det er klart, at der i princippet vil kunne anvendes andre syrer, men ud fra  
5 blandt andet økonomiske og miljømæssige hensyn og ønsket om undgåelse af risiko for sidereaktioner fortrækkes disse to syrer. Saltsyre kan passende anvendes i form af koncentreret saltsyre, medens svovlsyre bedst anvendes i fortyndet form.

10 Under alle omstændigheder skal det ved den nævnte surgøring sikres, at det derved dannede slutprodukt i hvert fald i overvejende grad består af den ønskede 5-methyl-3-isoxazolol, og ikke i stedet 3-methyl-5-isoxazolol, der som tidligere nævnt overvejende dannes ved langsom  
15 surgøring til pH 3-5. Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen anvendes altså den i og for sig kendte surgøringsforanstaltning, der i den førnævnte litteratur er betegnet som "voldsom" surgøring ("acidification brusque" eller "acidification brutale", jvf. f.eks. Bull. Soc.  
20 Chem. France 1967, side 3003, 2. spalte, 1. afsnit, og samme tidsskrift 1970, side 2686, 1. spalte, sidste afsnit). Også ved denne surgøring drages der omsorg for, at blandingens temperatur holdes tilstrækkelig lav til, at der ikke i væsentlig grad indtræffer dekompositions-  
25 reaktioner, som i øvrigt vil kunne give anledning til brun- eller sortfarvninger af det isolerede reaktionsprodukt. Bedst sørges for, at temperaturen ikke væsentligt overstiger stuetemperatur. Den hurtige blanding med vandig syre kan passende ske ved, at syren på én gang  
30 hældes i reaktionsblandingen eller, hvad der anses for bedst, at reaktionsblandingen på én gang hældes i syren. For at sikre omgående, fuldstændig blanding kan der om ønsket anvendes særlige foranstaltninger, specielt mekanisk omrøring. Efter sammenblandingen af de to væsker  
35 vil det normalt være tilrådeligt at lade den opnåede blanding henstå i nogen tid til sikring af reaktionens afslutning. Denne henstand kan ved stuetemperatur passende have en varighed på op til omkring et døgn. Ved

noget højere temperatur kan man nøjes med kortere henstand og eventuelt helt undvære henstand.

Efter afslutning af reaktionen i forbindelse med surgøringen isoleres det ønskede reaktionsprodukt fra reaktionsblandingen, og dette kan ske under anvendelse af i og for sig velkendte arbejdsmetoder. Fortrinsvis isoleres den dannede 5-methyl-3-isoxazolol fra den slutelige reaktionsblanding ved anvendelse af ekstraktion med et med vand ikke-blandbart, organisk opløsningsmiddel for isoxazololen, som f.eks. dichlormethan, om ønsket efter forudgående afstumpning af syren, f.eks. til pH 0 til 3. Ved inddampning af den organiske opløsning fås et produkt, som sædvanligvis foruden 5-methyl-3-isoxazolol indeholder en mindre mængde biprodukt af den tidlige re omtalte karakter. Produktet kan, såfremt det er ønskeligt for den praktiske anvendelse af isoxazololen, renses yderligere på kendt måde, f.eks. ved omkrystallisation. Fysiske og spektroskopiske data på det isolerede produkt er identiske med data fra 5-methyl-3-isoxazolol fremstillet ad anden vej. Om ønsket kan isoxazololen overføres i et salt heraf.

Blandt andre organiske opløsningsmidler, der kan anvendes som ekstraktionsmidler, kan nævnes chloroform, ethylacetat og ether.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere i de efterfølgende udførelseseksempler.

#### Eksempel 1

13,90 g (0,2 mol)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  opløstes i en 2 N natriumhydroxidopløsning ved stuetemperatur til opnåelse af en opløsning, hvis pH-værdi var 10,0. Opløsningen køledes til en temperatur mellem 0 og  $5^\circ\text{C}$ , og under omrøring tildryppedes i løbet af 21 minutter 23,22 g (0,2 mol) aceteddikesyremethylester, medens reaktionsblandingsens pH-værdi fastholdtes ved 10,0. Herefter henstod blandingen under omrøring i 1 1/2 time, til stadighed ved pH 10,0, hvorpå den afkøledes og hældtes i 150 ml af i forvejen kølet koncentreret saltsyre. Den sure reaktionsblanding henstod ved

stuetemperatur i 18-20 timer, hvorefter den ekstraheredes ca. 24 timer med dichlormethan. Ved inddampning af dichlormethan-fasen opnåedes 16,7 g af et produkt indeholdende 5-methyl-3-isoxazolol, og hvis renhed ved hjælp af HPLC bestemtes til 81,7%. Dette var ensbetydende med et udbytte af 5-methyl-3-isoxazolol på 68,2%.

#### Eksempel 2

13,90 g (0,2 mol)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  opløstes i løbet af 7 minutter ved  $0^\circ\text{C}$  i en vandig 2 N natriumhydroxidopløsning til opnåelse af en opløsning, hvis pH-værdi var 10,0. Derefter tildryppedes stadig ved  $0^\circ\text{C}$ , og under omrøring, i løbet af 30 minutter 16,81 g (0,2 mol) diketen, medens reaktionsblandingsens pH-værdi holdtes fast ved 10,0. Blandingen henstod derefter under omrøring i 30 minutter ved en temperatur mellem 0 og  $-2^\circ\text{C}$ , og ved pH 10,0, hvorpå den hældtes i 150 ml af i forvejen kølet koncentreret saltsyre. Den sure reaktionsblanding henstod ved stuetemperatur i 22 timer, hvorefter den ekstraheredes i ca. 24 timer med dichlormethan. Ved inddampning af dichlormethan-fasen opnåedes 16 g af et produkt indeholdende 5-methyl-3-isoxazolol, og hvis renhed ved hjælp af HPLC bestemtes til 87,5%. Dette var ensbetydende med et udbytte af 5-methyl-3-isoxazolol på 70,6%.

## P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til fremstilling af 5-methyl-3-isoxazolol, k e n d e t e g n e t ved, at man til en vandig alkalisk opløsning af hydroxylamin med en pH-værdi i området 8-12 sætter diketen eller en ester af acet-  
5 eddikesyre, idet der drages omsorg for hurtig opblanding i den alkaliske opløsning og fastholdelse af blandingens pH-værdi inden for det angivne område under reaktionen samt for, at blandingens temperatur holdes under ca. 30°C, og at man efter afslutning af omsætningen af hy-  
10 droxylamin med diketen eller aceteddikesyreester blander reaktionsblandingen hurtigt med et overskud af vandig syre under opnåelse af en stærkt sur blanding, så at 5-methyl-3-isoxazolol dannes som overvejende reaktionsprodukt, hvorpå man isolerer dette produkt.

15 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at reaktionsblandingen pH under reaktionen mellem diketen eller aceteddikesyreester og hydroxylamin fastholdes på en værdi omkring 10.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at temperaturen af reaktionsblandingen under reaktionen mellem diketen eller aceteddikesyreester og hydroxylamin holdes på en værdi mellem ca. -5°C og ca. +10°C.

4. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af kravene  
25 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at der som ester af aceteddikesyre anvendes methyl- eller ethylesteren.

5. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af kravene 1-4, k e n d e t e g n e t ved, at reaktionsblandingen efter afslutning af tilsætningen af diketen eller  
30 aceteddikesyreester henstår, indtil dens forbrug af base i det væsentlige er ophørt.

6. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af kravene 1-5, k e n d e t e g n e t ved, at man efter den hurtige sammenblanding med vandig syre lader reaktionsblan-  
35 dingen henstå til sikring af reaktions-afslutning, hensigtsmæssigt i et tidsrum, som ved stuetemperatur opgår til omkring et døgn.

7. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af kravene 1-6, k e n d e t e g n e t ved, at der ved surgøringen anvendes saltsyre eller fortyndet svovlsyre, fortrinsvis koncentreret saltsyre.

5           8. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af kravene 1-7, k e n d e t e g n e t ved, at 5-methyl-3-isoxazolol isoleres fra den sluttelige reaktionsblanding ved anvendelse af ekstraktion med et med vand ikke-blandbart organisk opløsningsmiddel for isoxazololen, om ønsket  
10 efter forudgående afstumpning af syren.

Fremdragne publikationer:

DE offentliggørelsesskrift nr. 2251910  
DE fremlæggelsesskrifter nr. 1620306, 1795821  
US patent nr. 3607880.