DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 142710

Wirtschaftspatent
Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

				Int. Cl.[3]	
(11)	142 710	(44)	09.07.80	3(51)	C 07 D 261/18
(21)	WP C 07 D / 211 995	(22)	04.04.79		

(71) siehe (72)

(72) Steimecke, Günter, Dr. Dipl.-Chem.; Teubner, Herbert, Dr. Dipl.-Chem.; Stopsack, Heinz, Dr. Dipl.-Chem.; Herudek, Doris, DD

(73) siehe (72)

(74) VEB Jenapharm, 6900 Jena, Otto-Schott-Straße 13

(54) Verfahren zur Herstellung von Isoxazol-4-carbonsäuren

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung 3- und 5-substituierter Isoxazol-4-carbonsäuren der allgemeinen Formel I in der R eine niedere (C_1-C_4)-Alkylgruppe, gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome substituiert einen Aryl-Rest, ebenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome substituiert, eine CH_2-S-R'-Gruppe, mit R' als (C_1-C_4)-Alkylrest oder einen Benzylrest und X ein oder mehrere gleiche oder auch unterschiedliche Halogenatome (C_1-C_4)-Alkylgruppen, gegebenenfalls halogensubstituiert, Nitrogruppen, Nitrilgruppen oder Amino- bzw. Ammoniumgruppen gegebenenfalls durch 1-3 (C_1-C_4)-Alkylreste substituiert, vorzugsweise in der 2- bzw. 2.6-Stellung des Phenylrestes, bedeutet. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind wichtige Zwischenprodukte bei der Herstellung von Chemotherapeutika, z.B. für die Herstellung von Penizillinen und Cephalosporinen oder von Veterinärpharmaka wie Nutritiva und Kokzidiostatika. Ziel der Erfindung ist es die genannten Verbindungen in höherer Ausbeute, besserer Ökonomie, umweltfreundlicher und unter Verwendung einfacher Technologie herzustellen. - Formel I -

17 Seiten

(688) Ag 141/79-79 5. AIEP 2580

Titel der Erfindung

Verfahren zur Herstellung von Isoxazol-4-carbonsäuren aus substituierten Benzoesäuren

Anwendungsgebiete der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung 3- und 5-substituierter Isoxazol-4-carbonsäuren. Die Isoxazol-4-carbonsäuren sind wichtige Zwischenprodukte bei der Herstellung von Chemotherapeutika, z. B. für die Produktion von Penicillinen und Cephalosporinen hoher Penizillinasestabilität. Ferner können diese Verbindungen als Zwischenprodukte zur Darstellung von Veterinärpharmaka wie Nutritiva und Kokzidiostatika eingesetzt werden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, 3,5-substituierte Isoxazol-4-carbonsäuren aus einem substituierten oder unsubstituierten Benzaldehyd über die Stufen Oxim und Oximchlorid herzustellen. Die Mängel dieser Verfahren bestehen darin, daß die als Ausgangssubstanzen notwendigen Aldehyde infolge ihrer Empfindlichkeit gegenüber Luftsauerstoff relativ unstabil sind, vor allem aber die Synthese über die Stufe des Chloroxims führt, wobei zu dessen Herstellung elementares Chlor erforderlich ist, zum anderen diese Körper stark hautreizend sind und Kampfstoffcharakter tragen. Weiterhin bekannt ist ein Syntheseweg zur Herstellung dieser Körper, ausgehend von substituierten und

unsubstituierten Benzoesäuren. Bei diesem Syntheseweg treten Zwischenprodukte mit Kampfstoffcharakter nicht auf. Auch ist die Verwendung von elementarem Chlor nicht erforderlich. Die Synthese verläuft über fünf Zwischenstufen, deren nach dem heutigen Stand der Technik notwendigen Isolierung mit einem hohen Arbeitsaufwand und Ausbeuteverlusten verbunden ist. Das auf diesem Synthesewg hergestellte Endprodukt (I) ist von unzureichender Qualität und macht für eine Weiterverarbeitung aufwendige Reinigungsoperationen erforderlich.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, die im vorangehenden Abschnitt aufgezeigten Mängel des an sich bekannten Verfahrens zur Herstellung substituierter Isoxazol-4-carbonsäuren aus substituierten Benzoesäuren zu beseitigen, insbesondere

- diese Körper in höherer Ausbeute und besserer Ökonomie
- mit geringerem Arbeitsaufwand und kürzerer Zeit
- umweltfreundlich
- und unter Verwendung einer einfacheren Technologie herzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, sowohl neue als auch bereits bekannte substituierte Isoxazol-4-carbonsäuren der allgemeinen Formel I, wie sie im Formelschema aufgeführt sind, in höherer Ausbeute und Qualität durch ein vereinfachtes Verfahren darzustellen.

R bedeutet in Formel I eine niedere (C_1 - C_4)-Alkylgruppe, ggf. durch ein oder mehrere Halogenatome substituiert, einen Aryl-Rest, ebenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome substituiert, eine Gruppe der Formel $-CH_2-S-R'$, mit R' als (C_1 - C_4)-Alkylrest und einen Benzylrest.

X bedeutet ein oder mehrere gleiche oder auch unterschiedliche Halogenatome, (C_1 - C_4)-Alkylgruppen, ggf. halogensubstituiert, Nitrogruppen, Nitrilgruppen oder Amino- bzw. Ammoniumgruppen,

ggf. durch 1 - 3 (C_1 - C_4)-Alkylreste substituiert, vorzugsweise in der 2- bzw. 2.6-Stellung des Phenylrestes, der sich in Stellung 5 des Isoxazolringes befindet. Die aufgezeigten Verbindungen der Formel I sind alle in analoger Verfahrensweise darstellbar. Am Beispiel der Herstellung von 5-Methyl-3-(2'-chlorphenyl)-isoxazol-4-carbonsäure aus 2-Chlorbenzoesäure sei dieses Verfahren näher charakterisiert:

Die Herstellung von 5-Methyl-3-(2'-chlorphenyl)-isoxazol-4-carbonsäure aus 2-Chlorbenzoesäure erfolgt durch Acyl-Lacton-Umlagerung, ausgehend von 3-(2'-Chlorphenyl)-isoxazolon-(5), das über die Stufen 2-Chlorbenzoylchlorid, 2-Chlorbenzoylacetessigester (Alkalisalz) und 2-Chlorbenzoylessigester, siehe Formel II - VIII, zugänglich ist.

Erfindungsgemäß konnte durch eine in situ-Darstellung der Zwischenstufen IV und VII (Eintopfsynthese) sowohl eine Vereinfachung im Syntheseaufwand als auch eine um etwa 50 % höhere Ausbeute für das Endprodukt erzielt werden. Beim verfahrenstechnischen Übergang auf ein Eintopfverfahren zur Herstellung von 2-Chlorbenzoylessigester (Formel V) liegt die Ausbeute über die Stufen IV und V durchschnittlich bei 88 % d. Th., d. h., daß bei der nichtisolierten Zwischenstufe eines Alkalisalzes von 2-Chlorbenzoylacetessigester (Formel IV) und der sich anschließenden Hydrolysestufe zu 2-Chlorbenzoylessigester (Formel V) eine Ausbeute von jeweils 94 % d. Th. angenommen werden muß.

Die als Ausgangsverbindungen für den gesamten Syntheseweg erforderlichen substituierten Benzoesäuren werden in bekannter Weise mit Säurehalogeniden wie Thionylchlorid, Phosphoroxychlorid, Phosphorpentachlorid, Oxalylchlorid, Sulfurylchlorid usw. in die entsprechenden Säurechloride umgewandelt. Auf Grund der mit Thionylchlorid erreichten höheren Ausbeuten und der relativ unproblematischen destillativen Aufarbeitung bei der verfahrenstechnischen Durchführung wurde diese Reaktion vorteilhaft mit Thionylchlorid durchgeführt. Durch Verzicht auf den Einsatz von Lösungsmitteln und Eintragen der 2-Chlorbenzoesäure in Thionylchlorid in Gegenwart

eines basischen Katalysators wie Pyridin, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylanilin usw. wird eine Ausbeute von etwa 90 % erreicht.

Die Darstellung von 2-Chlorbenzoylessigester (Formel V) ist, wie bereits erwähnt, durch eine Eintopfsynthese möglich. Durch Umsetzung von 2-Chlorbenzoylchlorid mit Acetessigester in Gegenwart von äthanolischem Natriumäthylat wird das Natriumsalz des 2-Chlorbenzoylacetessigesters erhalten. Beim Erwärmen dieses Natriumsalzes mit einer Pufferlösung von Ammoniak-Ammonchlorid erfolgt eine Hydrolyse, und es entsteht der 2-Chlorbenzoylessigester (Formel V). Da für die Darstellung von äthanolischem Natriumäthylat ein Arbeiten mit metallischem Natrium erforderlich ist, wurde ein Syntheseweg gefunden, bei dem anstelle von äthanolischem Natriumäthylat mit wäßriger Natron- oder Kalilauge heterogen gearbeitet wird. Dabei werden die organischen Komponenten Acetessigester und 2-Chlorbenzoylchlorid unter Zusatz eines alkalistabilen und mit Wasser nicht oder nur sehr wenig mischbaren organischem Lösungsmittels oder Gemischen dieser Lösungsmittel in einem Temperaturbereich zwischen -50 und +80 °C mit einer starken Alkalilauge umgesetzt. In einer anderen Variante der Durchführung dieser Reaktion ist auch ein gleichzeitiges Zutropfen von 2-Chlorbenzoylchlorid und Acetessigester in eine intensiv gerührte Mischung von Natronlauge und dem organischen Lösungsmittel möglich. Diese Reaktion kann jedoch auch ohne Anwendung eines obenerwähnten organischen Lösungsmittels oder auch eines Gemisches derselben durchgeführt werden. Neben den vorzugsweise einzusetzenden aromatischen Säurechloriden ist diese Reaktion auch mit anderen aromatischen Acylhalogeniden und Anhydriden, gemischten Anhydriden oder auch anderen aktivierten Formen aromatischer Carbonsäuren durchführbar. Bei dieser Reaktion scheidet sich das Alkalisalz von 2-Chlorbenzoylacetessigester aus der Lösung ab, das durch sukzessive Zugabe von Wasser, Salzsäure und konzentrierter Ammoniaklösung bis zu einem pH-Wert von 7 - 9,5 einer Hydrolyse zu 2-Chlorbenzoylacetessigester unterzogen wird. Diese Eintopfsynthese ist im Vergleich zu herkömmlichen Verfahren

durch eine ganz wesentliche Zeit- und Materialersparnis gekennzeichnet. Sollte bei der Synthese jedoch eine Isolierung des Alkalisalzes von 2-Chlorbenzoylacetessigester vorgenommen werden, so ist wie folgt zu verfahren:

Ein Gemisch aus gesättigter Kochsalzlösung, z. B. für die Herstellung des Natriumsalzes von 2-Chlorbenzoylacetessigester und einem obengenannten organischen Lösungsmittel, wird unter Rühren mit einer äquimolaren Mischung von Acetessigester und 2-Chlorbenzoylchlorid bei einer Temperatur von -50 bis +80 °C umgesetzt. Vorzugsweise wird jedoch ein Temperaturbereich von -20 bis +30 °C gewählt. Die Reaktionslösung kann zur Vervollständigung des Umsatzes bei 35 °C mehrere Stunden nachgerührt werden, wobei sich das Alkalisalz in einer Ausbeute von etwa 95 % kristallin abzuscheiden beginnt. Nach Filtration kann der Rückstand mit einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. eiskaltem Wasser oder eiskaltem Methanol, gewaschen und anschließend getrocknet werden.

In der Regel wird jedoch auf die Isolierung des Alkalisalzes von 2-Chlorbenzoylacetessigester durch Versetzen der wäßrigen Lösung mit Salzen der entsprechenden Alkalimetalle, d. h. Abstumpfen der Lösungen, verzichtet. Durch Behandlung des bei der Reaktion entstandenen und zwischenzeitlich auskristallisierten Alkalisalzes von 2-Chlorbenzoylacetessigester mit Wasser und einem anorganischen oder organischen Puffersystem, wie z. B. Ammoniak-Ammonchlorid-Puffer, Acetat-Puffer, Citrat-Puffer, Phosphat-Puffer usw., der die Reaktionsmischung auf einen pH-Bereich von 7 - 9,5 einstellt, erfolgt eine Hydrolyse unter Bildung von 2-Chlorbenzoylessigester (Formel V). Dieser Ester scheidet sich gemeinsam mit dem verwendeten organischen Lösungsmittel ab, kann dann abgetrennt, getrocknet, eingeengt und ggf. destilliert werden.

Mit Vorteil kann der rohe, durch Einengen und Verdampfen organischer Lösungsmittel hergestellte 2-Chlorbenzoylessigester für nachfolgende Umsetzungen verwendet werden, wobei durch Reaktion mit Hydroxylammoniumsalzen in stark alkalischer Lösung

Ringschluß unter Bildung von 3-(2'-Chlorphenyl)-isoxazolon-(5) (Formel VI) erfolgt. Als Lösungsmittel für diese Umsetzung sind hydroxylhaltige und andere stark polare Lösungsmittel, wie z. B. Dimethylformamid, Aceton, Dimethylsulfoxid u. dergl., verwendbar; vorzugsweise ist jedoch Wasser einzusetzen. Dabei rührt man die Reaktionsmischung 3 bis 6 Stunden bei 10 bis 80 °C, vorzugsweise jedoch zwischen 30 und 50 °C. Durch Behandlung mit Mineralsäuren bis zu pH-Werten von 1 bis 2 fällt Verbindung VI in kristalliner Form an. Auch Verbindung VI kann für die nachfolgende Umsetzung ohne vorhergehende Reinigungsoperation weiterverwendet werden.

Im nächsten Reaktionsschritt erfolgt die Überführung von 3-(2'-Chlorphenyl)-isoxazolon-(5) (Formel VI) in Gegenwart von basischen Katalysatoren, wie z. B. Pyridin, Triäthylamin, Natriumacetat, Natriumbenzoat, mit Essigsäureanhydrid in 3-(2'-Chlorphenyl)-4-acetyl-isoxazolon-(5) (Formel VII). Auch diese Verbindung wird in Substanz nicht isoliert, sondern in einer Eintopfvariante mit starker Alkalilauge einer Umlagerung unterzogen. Diese Umlagerung führt man vorteilhaft in einer wäßrigen Lösung durch, wobei man zu Verbindung (VII) die starke Natronlauge zutropft und mehrere Stunden auf 50 bis 130 °C erwärmt. Dabei wird zunächst intermediär das Natriumsalz der 5-Methyl-3-(2'-Chlorphenyl)-isoxazol-4-carbonsäure gebildet.

Da bei den Reaktionsschritten der Verbindungen (Formel III bis Formel VII) auf zwischenzeitliche Operationen zur Reindarstellung der betreffenden Verbindungen verzichtet wurde, um durch die angegebenen Bedingungen der optimalen Reaktionsführung eine maximale Ausbeute zu erzielen, erfolgt zwecks Isolierung des Endproduktes, 5-Methyl-3-(2'-chlorphenyl)-isoxazol-4-carbonsäure, Formel VIII, in hoher Qualität das zwischenzeitliche Abfangen des Salzes von 5-Methyl-3-(2'-chlorphenyl)-isoxazol-4-carbonsäure in kristalliner Form.

Bei der Reaktionsführung entstandene Nebenprodukte und andere Verunreinigungen können auf diese Weise entfernt werden. Am günstigsten isoliert man das Salz der 5-Methyl-3-(2'-

chlorphenyl)-isoxazol-4-carbonsäure durch Abkühlung der Reaktionsmischung, die man nach der Umlagerung erhält. Vorteilhaft eignen sich für diesen Reinigungsvorgang die Natrium- oder Kaliumsalze. Die Auskristallisation der Alkalisalze erfolgt nahezu vollständig. Mitenstandene Verunreinigungen verbleiben in Lösung. Nach Isolation der Alkalisalze durch Absaugen läßt sich durch Auflösen in Wasser und Behandlung mit Mineralsäuren bis zu einem pH-Wert von 1 bis 2 das Endprodukt 5-Methyl-3-(2'-chlorphenyl)-isoxazol-4-carbonsäure (Formel VIII) in reiner Form und konstanter Reinheit gewinnen.

In analoger Weise ist aus 2.6-Dichlorbenzoesäure nach dem aufgezeigten Verfahren 5-Methyl-3-(2'-6'-dichlorphenyl)-isoxazol-4-carbonsäure, Fp. 222 - 223,5 °C, wie auch 5-Methyl-3-(phenyl)-isoxazol-4-carbonsäure, Fp. 190 °C, darstellbar.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

2-Chlorbenzoylchlorid

Zu 522 ml Thionylchlorid werden unter Rühren bei 22 °C 15 ml techn. Dimethylformamid gegeben. Dabei steigt die Reaktionstemperatur auf 32 °C an. Innerhalb von 4 h werden 759 g 2-Chlorbenzoesäure unter Erwärmen im Bad von 40 °C unter Rühren eingetragen. Während der Zugabe der 2-Chlorbenzoesäure fällt die Temperatur des Reaktionsgemisches ab. Innerhalb von 90 min erwärmt man das Reaktionsgemisch auf 90 °C und beläßt 7,5 h bei dieser Temperatur, wobei sich HCl- und SO_2-Dämpfe entwickeln. Anschließend wird im Vakuum über eine Kolonne destilliert.

Farblose, schleimhautreizende Flüssigkeit.

Ausbeute: 734,3 - 787,5 g (86,3 - 92,7 % d. Th.)

n_D^{20}: 1,5718 - 1,5752

Amid: 142 - 142,5 °C

Beispiel 2

"Eintopfsynthese" 2-Chlorbenzoylessigester

In einem 2,5 l-Sulfierkolben legt man 223,2 ml 33proz. Natronlauge vor und kühlt diese mit Eis auf 10 °C. Bei dieser Temperatur wird ein Gemisch von 130,15 g Acetessigester, 175,2 g 2-Chlorbenzoylchlorid und 166,5 ml Methylenchlorid zugetropft. Das sich abscheidende Reaktionsprodukt besitzt eine teigige Konsistenz. Nach beendeter Zugabe soll ½ h bei 10 °C nachgerührt werden. Anschließend erwärmt man die Reaktionsmischung weitere 2 h auf 35 °C. Man gibt 700 ml Wasser hinzu, löst das ausgefallene Reaktionsprodukt in Wasser und gibt 205 ml Salzsäure hinzu. Anschließend tropft man von etwa 300 ml konz. Ammoniaklösung so viel hinzu, bis der pH-Wert der Lösung schließlich 8,5 beträgt (Stuphanpapier). Vorteilhaft wird das Zutropfen der konz. Ammoniaklösung so vorgenommen, daß sich der Zulauf unterhalb der Oberfläche der Reaktionsmischung befindet, um eine Bildung von Ammoniumchloriddämpfen zu vermeiden. Durch die Neutralisationswärme von HCl und NH_3 bedingt, erwärmt sich das gesamte Reaktionsgemisch, bis schließlich das Methylenchlorid am Rückfluß zu sieden beginnt. Durch das am Rückfluß kochende Methylenchlorid ist eine relativ gute Kontrolle der Temperatur der Ammoniakzugabe gegeben. Nach 1 h bei 48 °C werden dann nochmals etwa 50 ml konz. Salzsäure hinzugegeben, damit der pH-Wert die angegebenen günstigsten pH-Bedingungen von 8,5 erfüllt. Danach erwärmt man weitere 4 h auf 48 °C, läßt abkühlen, trennt die untere organische Methylenchloridphase ab, extrahiert die wäßrige Mutterlauge noch zweimal mit je 220 ml Methylenchlorid, trocknet mit Magnesiumsulfat, und verdampft das Methylenchlorid im Vakuum bei 40 - 60 °C.

Orangerotes Öl.

Ausbeute:	194,83 - 204,8 g (85,7 - 90,3 %)
n_D^{20}:	1,5419 - 1,5467
$Kp_{0,15}$:	122,5 °C
Chlorgehalt:	berechnet 15,64
	gefunden 15,00 und 15,60.

In diesem orangeroten Öl, dem Rohprodukt, kann ein weißer voluminöser Feststoff enthalten sein, der als 2-Chlorbenzoesäureamid durch Vergleich mit authentischem Material identifiziert wurde.

Weiterhin ist es möglich, aus der obigen wäßrigen Mutterlauge der Methylenchloridextraktion einen Teil der als Ausgangsverbindung zu Beispiel 1 eingesetzten 2-Chlorbenzoesäure zurückzugewinnen. Dazu wird diese Mutterlauge durch Eiskühlung auf 10 °C abgekühlt. In diese Lösung tropft man unter heftigem Rühren langsam 280 ml konz. Salzsäure, bis der pH-Wert der Lösung schließlich 1 - 2 beträgt. Die ausgefallene rohe 2-Chlorbenzoesäure wird abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet.
Weißes, feinkristallines Produkt.

Ausbeute: 11,1 - 17,8 g (7 - 11,5 %)

Fp: im Bereich 134 - 144 °C

Die zurückgewonnene rohe 2-Chlorbenzoesäure als Ausgangsverbindung für Beispiel 1 ist wiederverwendbar.

Beispiel 3

Natriumsalz von 2-Chlorbenzoylacetessigester

Ein Gemisch aus 250 ml einer gesättigten Kochsalzlösung, 125 ml Benzin z. B. des Siedebereiches 100 - 140 °C und 97,5 g Acetessigsäureäthylester wird im Eisbad auf 5 °C abgekühlt und danach mit 32,5 ml 33proz. Natronlauge behandelt, wobei sich ein pH-Wert von 11 einstellt. Bei etwa 5 °C werden 142 g 2-Chlorbenzoylchlorid im Verlauf von 1,5 h hinzugetropft und 135 ml 33proz. Natronlauge zugegeben. Das Kältebad wird entfernt und das Reaktionsgemisch anschließend 1 h auf 30 - 100 °C erwärmt. Anschließend läßt man auf Zimmertemperatur abkühlen. Nach Absaugen und Waschen des erhaltenen Reaktionsproduktes mit wenig eiskaltem Wasser erhält man 207 g (95 % d. Th.).

F.: 237 - 240 °C

Beispiel 4

3-(2'-Chlorphenyl)-isoxazolon-(5)

148,7 g 2-Chlorbenzoylessigester werden bei Temperaturen zwischen 30 und 50 °C mit 693 g 10proz. Natronlauge 35 min lang behandelt. In das zu Beginn teilweise erstarrte Reaktionsgemisch gibt man unter Rühren innerhalb von 5 min eine Lösung von 63,8 g Hydroxylamin-hydrochlorid, gelöst in 98 ml Wasser. Die Reaktionstemperatur von 45 - 50 °C beläßt man 5 h. Noch in der Wärme filtriert man etwa 30 g gekörnte Aktivkohle. Nach Kühlung mit einem Eis-Kochsalz-Bad versetzt man mit 146 ml Schwefelsäure langsam, bis der pH-Wert etwa 1 - 2 beträgt. Nach Absaugen wird mit 750 ml Wasser gewaschen und der weiße, je nach Herstellungsbedingungen gelbe oder auch rosafarbene Feststoff getrocknet.

Ausbeute:	93 - 101 g (72,5 % - 78,3 %)	
F.:	62 - 64 °C	
Chlorgehalt:	berechnet	18,13 %
	gefunden	17,93; 18,3 %

Beispiel 5

"Eintopfsynthese" 5-Methyl-3-(2'-chlorphenyl)-isoxazol-4-carbonsäure

Zu 504 g Acetanhydrid gibt man unter Rühren 101,8 g Natriumacetat von techn. Qualität. Anschließend werden innerhalb von 10 min 120,89 g 3-(2'-Chlorphenyl)-isoxazolon-(5) eingetragen. Hierbei steigt die Temperatur auf 38 °C an. Innerhalb von 35 min. erwärmt man auf 40 - 100 °C und beläßt bei dieser Temperatur 1 - 3 h. Im Heizbad von 60 °C wird Essigsäure und überschüssiges Acetanhydrid im Vakuum bis zur Trockne abdestilliert. Der Rückstand wird mit 1068 ml 25proz. Natronlauge behandelt. Man erwärmt 3 - 6 h auf 70 - 110 °C und läßt abkühlen. 1068 ml Wasser mit einer Temperatur von 60 °C werden hinzugegeben und die Lösung anschließend über 60 g gekörnte Aktivkohle filtriert und das Reaktionsgemisch auf etwa 0 °C ab-

gekühlt. Das Natriumsalz scheidet sich ab, wobei Nebenprodukte und andere Verunreinigungen in der wäßrigen Mutterlauge verbleiben. Das gelbliche Natriumsalz der 5-Methyl-3-(2'-chlorphenyl)-isoxazol-4-carbonsäure wird kalt abgesaugt und kann feucht weiter verwendet werden.
Filtrationsrückstand und Mutterlauge werden getrennt weiterverarbeitet.

Filtrationsrückstand

Das Natriumsalz der 5-Methyl-3-(2'-chlorphenyl)-isoxazol-4-carbonsäure löst man unter Rühren in 1,5 l Wasser von 20 °C. Dazu tropft man in der Kälte bei einer Temperatur von 5 °C 392 ml 10proz. Salzsäure, bis der pH-Wert von 2 eingestellt ist. Anschließend filtriert man die Lösung. Man gibt 200 ml eiskaltes Wasser hinzu und erhält aus der Lösung die 5-Methyl-3-(2'-chlorphenyl)-isoxazol-4-carbonsäure in Form eines gelblichen Pulvers.

F.: 193 - 197 °C

Ausbeute: 106,3 - 107,2 g (72,7 - 73,3 %)

Mutterlauge

Zur Isolierung weiterer 5-Methyl-3-(2'-chlorphenyl)-isoxazol-4-carbonsäure wird die Mutterlauge mit etwa 1 l 10proz. Salzsäure umgesetzt, bis der pH-Wert etwa 1 beträgt. Das ausgefallene Produkt wird abgenutscht, mit kaltem Wasser gewaschen und zur Trocknung schließlich in einen Exsikkator gebracht. Dunkelbraunes Pulver.

F.: 160 - 191 °C

Ausbeute: 11 g (8 %).

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von substituierten Isoxazol-4-carbonsäuren in reiner Form (Formel I), in der R eine niedere (C_1 bis C_4)-Alkylgruppe, ggf. durch ein oder mehrere Halogenatome substituiert, einen Aryl-Rest, ebenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome substituiert, eine Gruppe der Formel $-CH_2-S-R'$, mit R' als (C_1 bis C_4)-Alkylrest und einen Benzylrest sowie X ein oder mehrere gleiche oder auch unterschiedliche Halogenatome, (C_1 bis C_4)-Alkylgruppen, ggf. halogensubstituiert, Nitrogruppen, Nitrilgruppen oder Amino- bzw. Ammoniumgruppen, ggf. durch 1-3(C_1 bis C_4)-Alkylreste substituiert, vorzugsweise in 2- bzw. 2,6-Stellung des Phenylrestes, der sich in Stellung 5 des Isoxazolringes befindet, substituiert bedeuten, aus substituierten Benzoesäuren (Formel IX) dadurch gekennzeichnet, daß die substituierten Benzoesäuren (IX) durch Umwandlung in ein Säurehalogenid der Formel X, über ein anorganisches Salz eines substituierten Benzoylacetessigsäureesters (Formel XI), in der R^1 ein (C_1 bis C_5)-Alkyl-, Phenyl- oder Benzylrest, gegebenenfalls substituiert, bedeutet, anschließende Hydrolyse zu einem substituierten Benzoylessigester (Formel XII), Umsetzung mit Salzen von Hydroxylamin zu Isoxazolon der allgemeinen Formel XIII und schließlich durch Behandlung mit Säureanhydriden (RCO-O-COR), Säurehalogeniden (RCO-Cl), in der R die obengenannte Bedeutung besitzt, oder mit anderen aktivierten Formen von Carbonsäuren (RCOOH) in Gegenwart von Laugen über die nicht isolierte Stufe XIV in die erfindungsgemäßen Verbindungen der

allgemeinen Formel I überführt werden.

2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Synthese von substituierten Benzoylessigestern (Formel XII) aus substituierten Benzoylhalogeniden der Formel X in einer Stufe ohne die Isolierung von Salzen des substituierten Benzoylacetessigesters erfolgt und daß die Umsetzung von substituierten Benzoylhalogeniden (Formel X) mit Acetessigester in wäßriger Lösung in Gegenwart starker Alkalien im Temperaturbereich zwischen -50 und +80 °C in heterogener Reaktion mit Hilfe organischer, mit Wasser nicht oder nur begrenzt mischbarer Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische vorzugsweise jedoch mit Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Methylenchlorid, Benzin, Benzol, Toluol oder substituiertem Xylol erfolgt, oder auch ohne diese Lösungsmittel möglich ist.

3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß anstelle von Benzoylhalogeniden der Formel X auch Säureanhydride, gegebenenfalls gemischte, und aus der Peptidchemie bekannte aktivierte Formen von Carbonsäuren verwendet werden und daß das erhaltene Reaktionsgemisch mit einem Puffersystem in einen pH-Bereich von 7 - 9,5 unter Bildung von Verbindungen der allgemeinen Formel XII hydrolysiert wird.

4. Verfahren nach Punkt 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Salz des substituierten Benzoylacetessigesters (XI) in einer Ausbeute von etwa 95 % gewonnen werden kann, sofern man Acetessigester und das substituierte Benzoylhalogenid bei einer Temperatur von -50 bis +80 °C mit starker Lauge umgesetzt und die erhaltene Reaktionslösung mit einer konzentrierten Lösung eines Salzes, das als gleichioniger Zusatz dient, mit oder ohne den Lösungsmittel umsetzt.

5. Verfahren nach Punkt 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man für die Herstellung einer möglichst konzentrierten Salzlösung die gleichen Kationen einsetzt, wie sie bei der Synthese der Salze von substituierten Benzoylacetessigestern Anwendung finden, vorzugsweise kommen bei der Isolierung der Natriumsalze von Benzoylacetessigestern Kochsalz, Natriumsulfat, Natriumcarbonat und für Kaliumsalze Kaliumchlorid, Kaliumsulfat usw. in Betracht.

6. Verfahren nach Punkt 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Erzielung einer hohen Qualität der erfindungsgemäßen Verbindung (Formel I) diese in ein Salz überführt.

7. Verfahren nach Punkt 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die bei der Reaktion von Verbindungen der allgemeinen Formel XIII mit den Säureanhydriden, Säurehalogeniden und anderen aktivierten Formen von Carbonsäuren, entstehenden Zwischenprodukt der Formel XIV einer Acyl-Lacton-Umlagerung mit starken Alkalien unterzogen und die in situ erhaltenen Alkalisalze von Verbindungen der allgemeinen Formel I zwecks Kristallisation auf -50 bis +20 °C abgekühlt werden.

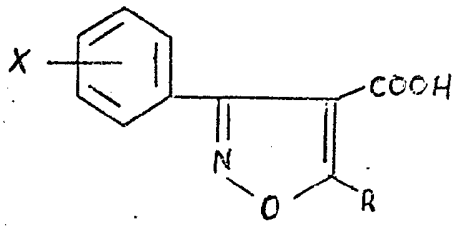
8. Verfahren nach Punkt 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das auskristallisierte Alkalisalz von Verbindungen der allgemeinen Formel I in Wasser gelöst und durch Versetzen mit Mineralsäure bis zu einem pH-Wert von etwa 1 - 2 ausgefällt und in die Verbindung der allgemeinen Formel I überführt wird.

9. Verfahren nach Punkt 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß als Kationen zur Isolierung der Salze des Endprodukte der Formel I 1- und 2-wertige Metallionen verwendet werden, vorzugsweise die Salze von Alkalimetallen bzw. Ammonium.

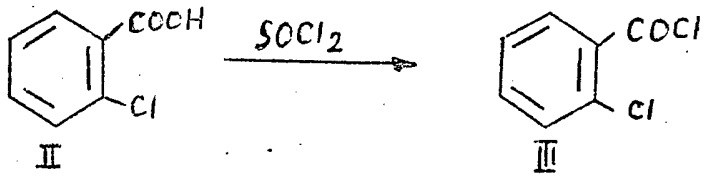
Hierzu 2 Seiten Formeln

Formelschema
Teil I

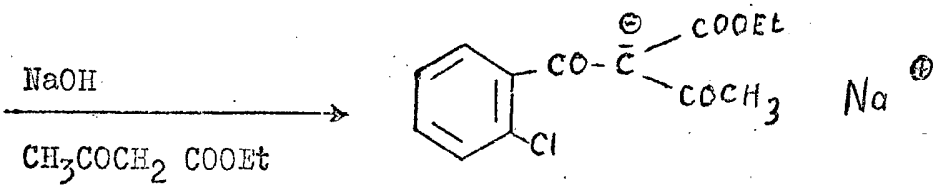
211 995



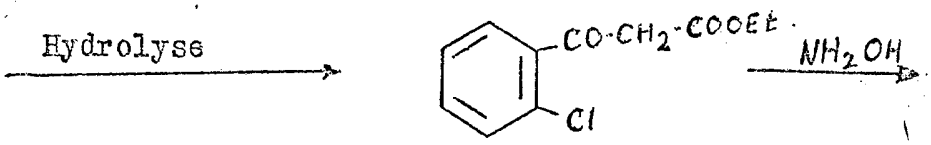
I



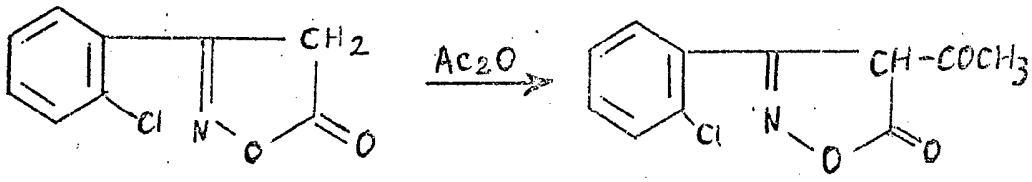
II III



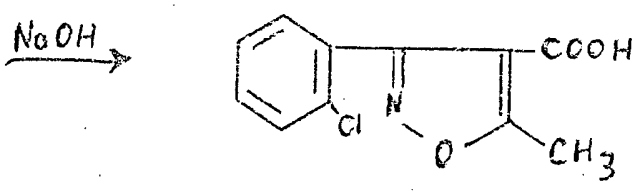
IV



V

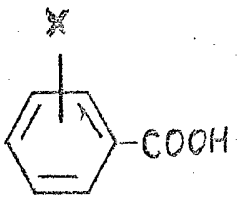


VI VII

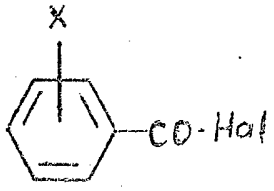


VIII

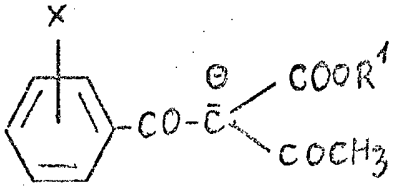
-4 APR 1979 + 27 [illegible]



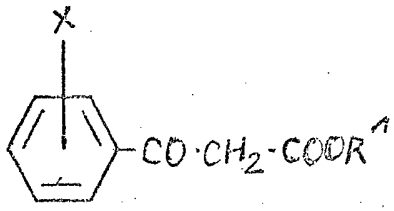
IX



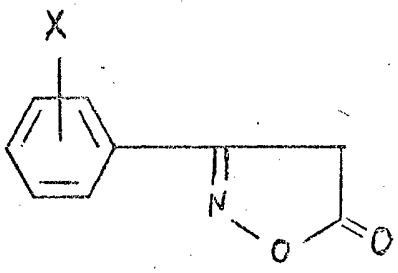
X



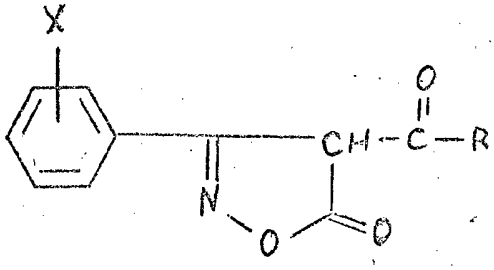
XI



XII



XIII



XIV

- 4 909 1070 * 27.8.63 -