

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 150615 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 3192/83
(22) Indleveringsdag: 11 jul 1983
(41) Alm. tilgængelig: 27 apr 1984
(44) Fremlagt: 21 apr 1987
(86) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: 26 okt 1982 DK 4742/82

(51) Int.Cl.⁴: C 07 D 261/12
C 07 D 261/20

(71) Ansøger: A/S *CHEMINOVA; Lemvig, DK.
(72) Opfinder: Niels *Jacobsen; DK, Hans *Kolind-Andersen; DK.

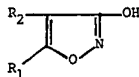
(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af substituerede
3-isoxazololer
(57) Sammendrag:

holdelse 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 β-ketoester eller diketenen blander reaktionsblandingen hurtigt med et overskud af vandig syre under opnåelse af en stærkt sur blanding, så at 3-isoxazololer dannes som overvejende reaktionsprodukt, hvorpå man isolerer dette produkt.

3192-83

3-Isoxazololer med formlen

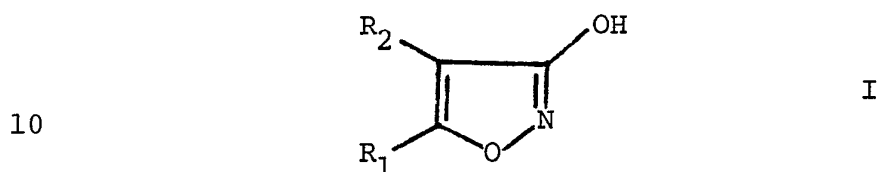


hvor R₁ betyder lavere alkyl eller substitueret lavere alkyl, aryl eller substitueret aryl, og R₂ betyder hydrogen, lavere alkyl eller substitueret lavere alkyl, eller R₁ danner sammen med R₂ og de carbonatomer, hvortil de er knyttede, en ring med 5-7 carbonatomer og tautomere deraf, fremstilles ved, at man til en vandig alkalisk opløsning af hydroxylamin med en pH-værdi i området 8-12 sætter a) enten en β-ketoester med formlen R₁-CO-CH(R₂)-COOR₃, hvor R₁ og R₂ har den angivne betydning, og R₃ er en esterdannende gruppe, der kan være en del af R₂, eller b) eller diketenen, idet der drages omsorg for hurtig opblanding i den alkaliske opløsning og fast-

DK 150615 B

Opfindelsen angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af substituerede 3-isoxazololer, hvoraf nogle er kendte. De er anvendelige som fungicider til plan-
tebeskyttelse eller som mellemprodukter til fremstilling
5 af f.eks. pesticider.

De omhandlede forbindelser har den almene formel I



hvor R_1 betyder lavere alkyl eller substitueret lavere alkyl, aryl eller substitueret aryl, heteroaryl eller
15 substitueret heteroaryl, og R_2 betyder hydrogen, lavere alkyl eller substitueret lavere alkyl, eller R_1 danner sammen med R_2 og de carbonatomer, hvortil de er knyttede, en ring med 5 til 7 carbonatomer, eller er tautomere der-
af.

20 Det er kendt at fremstille forskellige substituerede 3-isoxazololer ved tilsætning af en passende substitueret β -ketoester, f.eks. methyl- eller ethylesteren, til en vandig alkalisk opløsning af hydroxylamin og efterfølgende hurtig blanding af reaktionsblandingen med
25 et overskud af vandig syre, f.eks. koncentreret saltsyre, til dannelselse af en stærkt sur blanding, hvori det ønskede 3-isoxazololderivat dannes, og hvorfra det derefter kan isoleres (jfr. således Ref. 1, Ref. 3-5 og Ref. 7-8 i litteraturlisten i slutningen af denne beskrivelse).
30 Benyttes i stedet for den nævnte hurtige blanding med overskud af syre en langsom syrning af reaktionsblandingen til en pH-værdi på 3-5, opnås normalt ingen 3-isoxazolol, men i stedet en 5-isoxazolol. Således opnåede R. Jacquier et al. (Ref. 5) ved indvirkning af γ -cyclopropyl-, α -methyl- eller α -ethyl-aceteddikesyreethylester
35 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

sykning med et stort overskud af koncentreret saltsyre kunne isoleres henholdsvis 5-cyclopropyl-3-isoxazolol, 4,5-dimethyl-3-isoxazolol og 4-ethyl-5-methyl-3-isoxazolol (i udbytter på 35-40%).

5 For så vidt angår indvirkning af hydroxylamin i alkalisk opløsning på den ikke-substituerede aceteddikesyreethylester angiver Jacquier et al. (Ref. 5), at denne altid fører til 3-methyl-5-isoxazolol og til et kondenseret produkt, for hvilket der er blevet foreslået
10 forskellige strukturer. Overensstemmende hermed fremgår det af tabel I og III i Ref. 7, side 2687 og 2688, at 5-methyl-3-isoxazolol ikke er påvist.

Selv om det i litteraturen også er angivet, at substitution i α -stillingen i β -ketoesteren normalt be-
15 gunstiger dannelsen af 3-isoxazolol (Ref. 7, side 2688), så er udbytterne af 3-isoxazolol også lave ved anvendelse af substituerede β -ketoestere, som det fremgår af førnævnte tabel I i Ref. 7, side 2687.

Der er derfor til fremstilling af 3-isoxazolol
20 blevet foreslået forskellige andre fremgangsmåder. Således har man foreslået at fremstille 5-methyl-3-isoxazolol eksempelvis ved omsætning af hydroxylamin i alkalisk opløsning med ethyl-3-chlorbut-2-enoat, hvilket sidste stof fremstilles ved indvirkning af phosphorpentachlorid
25 på ethyl-3-oxobutyrat, og man har foreslået at fremstille dette og andre isoxazolol ved blokering af β -carbonylgruppen i β -ketoesteren, specielt ved dannelsen af en dimethylacetalgruppe eller ethylenacetalgruppe (1,3-dioxolan), hvorefter esteren med den blokerede carbonylgruppe omsættes med hydroxylamin til den tilsvarende hydroxamsyre, som ved efterfølgende sykning af den hydroxamsyreholdige reaktionsbland-
30 ding ringsluttet til 5-methyl-3-isoxazolol (Ref. 6).

Andre fremgangsmåder til fremstilling af 3-isoxazolol er beskrevet i beskrivelserne til DE-Auslegeschrift nr. 1.620.306 og 1.795.821, USA-patent nr.
35 3.607.880 og DE-Offenlegungsschrift nr. 2.251.910. I de to første af disse publikationer foreslås fremstilling af 3-isoxazolol ved omsætning af en propiolsyreester med hydroxylamin i et overskud af alkalimetahydroxid og et

med vand blandbart opløsningsmiddel og/eller vand og påfølgende ringslutning af den dannede hydroxamsyre. I US-patent nr. 3.607.880 anvendes ligeledes omsætning af en propiolsyreester med hydroxylamin, men i nærværelse af et jordalkalimetallhydroxid i stedet for et alkalimetallhydroxid. Anvendelsen af propiolsyreestere ved fremstillingen af 3-isoxazololer i teknisk produktion er dog, som også anført i beskrivelsen til DE-Offenlegungsschrift nr. 2.251.910, forbundet med vanskeligheder, fordi den som udgangsmateriale benyttede propiolsyreester ikke er teknisk let tilgængelig. I sidstnævnte Offenlegungsschrift foreslås i stedet anvendelse af β -alkoxyacrylsyreestere til omsætning med hydroxylamin i nærværelse af alkali. Sådanne β -alkoxyacrylsyreestere kan betragtes som "beskyttede" aceteddikesyreestere, ligesom de førnævnte dimethylacetaler og ethylenacetaler. Anvendelsen af sådanne beskyttede aceteddikesyreestere besværliggør og fordyrer fremstillingen i forhold til anvendelsen af ikke-beskyttede aceteddikesyreestere.

En fremstilling af 3-isoxazololer ved en direkte indvirkning af hydroxylamin på β -ketoestere med påfølgende syrning, uden behov for forudgående beskyttelse af β -carbonylgruppen, vil således i sammenligning med de omtalte kendte fremgangsmåder være en teknisk enkel og økonomisk fordelagtig fremgangsmåde, såfremt den kan lades på en sådan måde, at udbytterne kan forøges.

Opfindelsen er baseret på den erkendelse, at dette sidste faktisk er muligt, endda under opnåelse af udbytter af 3-isoxazololer, der er mindst lige så høje og ofte endda væsentligt højere end ved de kendte fremgangsmåder, når der iagttages særlige forholdsregler ved fremgangsmådens gennemførelse. Man har endog kunnet få dannet 3-isoxazololer i tilfælde, hvor de ikke tidligere har kunnet påvises.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man til en vandig alkalisk opløsning af hydroxylamin med en pH-værdi i området 8-12 sætter enten a) en β -ketoester med formlen $R_1 \cdot CO \cdot CH(R_2)COOR_3$, hvor R_1 og R_2

4

har den ovenfor angivne betydning, og R_3 er en esterdannende gruppe, der kan være en del af R_2 (som f.eks. i 2-acetylbutyrolacton), fortrinsvis en lavere alkylgruppe, såsom en methyl- eller ethylgruppe, eller b) diketen, idet der drages omsorg for hurtig opblanding i den alkaliske opløsning og fastholdelse af blandingens pH-værdi inden for det angivne område under hele reaktionen, samt for at blandingens temperatur holdes under ca. 30°C , og at man efter afslutning af omsætningen af hydroxylamin med β -ketoesteren eller diketen blander reaktionsblandingen hurtigt med et overskud af vandig syre under opnåelse af en stærkt sur blanding, så at 3-isoxazololen dannes som overvejende reaktionsprodukt, hvorefter man isolerer dette produkt.

Ifølge opfindelsen er det hensigtsmæssigt, at der fremstilles forbindelser med den almene formel I, hvor R_1 betyder en lige eller forgrenet og eventuelt substitueret alkylgruppe med op til 6, fortrinsvis op til 4, carbonatomer eller en eventuelt substitueret arylgruppe med 4-10 carbonatomer, navnlig en phenylgruppe, eller en heteroarylgruppe indeholdende et eller flere heteroatomer, fortrinsvis valgt blandt O, S og N, R_2 betyder hydrogen eller en lige eller forgrenet og eventuelt substitueret alkylgruppe med op til 6, fortrinsvis op til 4, carbonatomer, eller R_1 og R_2 danner sammen med de carbonatomer, hvortil de er knyttede, en ring med 5-7, fortrinsvis 6 carbonatomer.

Som eksempler på aryl- og heteroarylgrupper kan der nævnes naphthyl, thiophen og pyridin.

Ifølge opfindelsen er det endvidere hensigtsmæssigt, at substituenten i alkyl- eller arylgrupperne tilhører gruppen bestående af OH, halogen, fortrinsvis chlor, iod og brom, NH_2 , NO_2 og alkoxy med op til 6, fortrinsvis op til 4, carbonatomer.

I øvrigt kan der benyttes forskellige hensigtsmæssige udførelsesformer for fremgangsmåden ifølge opfindelsen som angivet i krav 4-11.

Det er for den omhandlede fremgangsmåde vigtigt, at der drages omsorg for hurtig opblanding af den tilsatte ester

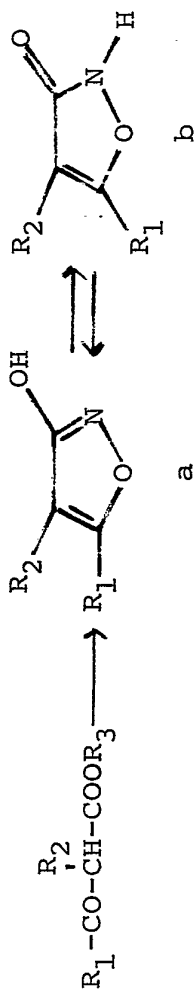
eller diketen i den alkaliske opløsning, så at der ikke i væsentlig grad dannes lokale overskud, som kan give anledning til uønskede sidereaktioner, og det er et specielt vigtigt træk ved fremgangsmåden, at der under reaktionen mellem hydroxylamin og β -ketoester eller diketen sørges for kontrol af pH-værdien og fastholdelse på samme værdi i det angivne område under reaktionen. Fortrinsvis fastholdes pH på 10 eller nær 10, f.eks. 9,5, hvilket har vist sig at sikre de bedste udbytter.

Reaktionsmekanismen ved omsætninger af denne art er diskuteret af flere forfattere, og det er blevet anset for sandsynligt (Ref. 7), at der ved reaktionen mellem hydroxylamin og β -ketoesteren dannes to intermedier, nemlig en oxim og en hydroxamsyre, og at den første ved passende moderat eller langsom syrning ringslutter til en 5-isoxazolone, medens den sidste ved hurtig syrning med stort overskud af syre ringslutter til en 3-isoxazolone. Jacquier et al. (Ref. 5) angiver, at de ved anvendelsen af de to syrningsmåder, og prøver af samme reaktionsblanding, opnår henholdsvis 5-isoxazolone og 3-isoxazolone i udbytter, der sammenlagt giver under 100%. Ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse kan de fra to ens udtagne prøver tilsvarende sammenlagte udbytter, i hvert fald i nogle tilfælde, overstige 100%. Da det ved fremgangsmåden er lykkedes væsentligt at forøge udbyttet af 3-isoxazolone i forhold til det af Jacquier et al. (Ref. 5) angivne, tyder dette på, at man ved denne fremgangsmåde med det valgte og nøje fastholdte pH har en kraftig overvægt af et intermediat, som ved den kraftige surgøring giver 3-isoxazolone, hvor Jacquier et al. også må have et intermediat, der alene kan give 5-isoxazolone.

I den efterfølgende tabel er angivet eksempler på forbindelser, der er fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, ligesom der er angivet de opnåede udbytter tillige med udbytter angivet i den refererede litteratur. De i kantede parenteser angivne numre er Chemical Abstracts Registry Numbers. Længst til venstre i tabellen er angivet estergruppen i det anvendte udgangsmateriale. I forbindelse med udbytteangivelserne er anført den benyttede renhedsbestemmelsesmetode.

Tabel

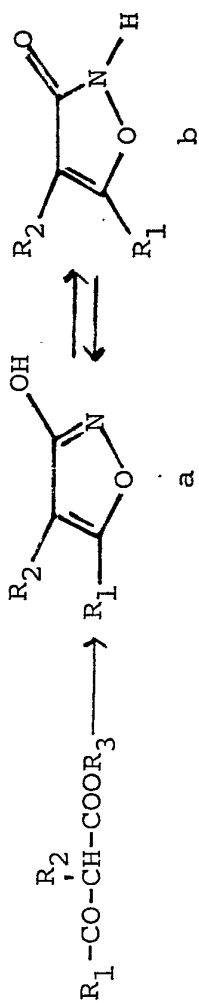
Udbytter ved fremstillingen af 3-isoxazoloner.



Udg. ester R ₃	R ₁	R ₂	Udbytte (%)		Referenceværdier	
			3-Isoxazolol	5-Isoxazolol	Udbytte (%)	5-Isoxazolol Ref.
C ₂ H ₅	CH ₃ a 1930-83-61 b 117281-30-01	CH ₃	NMR 97	-	40	5
			GC 80	-	40	7
CH ₃	-C ₄ H ₈ - a 127772-90-31 b 129598-09-21	-	NMR 89	-	0	7
C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇ a 110004-47-41 b 129412-89-31	H	NMR 71	11	0	7
			GC 67	16		

Tabel (fortsat)

Udbytter ved fremstillingen af 3-isoxazololer.



Udg. ester R ₃	R ₁	R ₂	Udbytte (%)		Referenceværdier	
			3-Isoxazolol	5-Isoxazolol	Udbytte (%)	5-Isoxazolol Ref.
C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	H	GC 59	15		
	a og b I10004-46-31					
	CH ₃	-C ₂ H ₄ -OH	NMR 48	-		70
CH ₃	C ₆ H ₅	H	HPLC 49	-	0	75
	a I939-05-91 b I29412-90-61					9 (4. eks) (p. 2968)
CH ₃	t-C ₄ H ₉	H	NMR 73	22		7

Om de i tabellen angivne forbindelser skal i øvrigt bemærkes følgende:

4,5-Dimethyl-3-isoxazolol [930-83-6]: I Ref. 5 er denne forbindelse ligesom ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse fremstillet under anvendelse af kraftig surgøring af reaktionsblandingen. I Ref. 7 er reaktionsblandingen først langsomt surgjort til moderat lav pH, hvorpå den udskilte 5-isoxazolol er blevet isoleret. Derefter er reaktionsblandingen blevet gjort kraftigt sur og 4,5-dimethyl-3-isoxazolol isoleret.

4,5,6,7-Tetrahydro-1,2-benzisoxazol-3-ol [27772-90-3]: I Ref. 7 angives det at være umuligt at fremstille denne forbindelse ud fra ethyl-2-cyclohexanoncarboxylat, og i Ref. 6 angives, at det ikke har været muligt at fremstille forbindelsen ad anden vej end via den dioxolanbeskyttede β -ketoester. Ud fra ethyl-2-cycloheptanoncarboxylat er det derimod tidligere lykkedes at fremstille den tilsvarende 7-ringsforbindelse i et udbytte på 41% (Ref. 4).

5-Isopropyl-3-isoxazolol [10004-47-4]: Denne forbindelse har det tilsyneladende, ifølge Ref. 7, ikke tidligere været muligt at fremstille direkte ud fra ethylisobutyrylacetat, hvorimod den kan fremstilles via dioxolanbeskyttet ethylisobutyrylacetat (Ref. 6).

5-Propyl-3-isoxazolol [10004-46-3]: Denne forbindelse synes ikke tidligere at have været fremstillet ud fra butyrylacetat og hydroxylamin.

4-(2-Hydroxyethyl)-5-methyl-3-isoxazolol: Denne forbindelse er ny. Tidligere udførte reaktioner mellem 2-acetylbutyrolacton og hydroxylamin har givet 4-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-2-isoxazolin-5-on (Ref. 9).

5-Phenyl-3-isoxazolol [939-05-9]: Hvor denne forbindelse tidligere er blevet fremstillet ud fra en ester af benzoylacetat og hydroxylamin, er det sket via dioxolanbeskyttet benzoylacetat (Ref. 6 og Ref. 10). Tidligere udførte reaktioner mellem estere af benzoylacetat og hydroxylamin har givet 3-phenyl-2-isoxazolin-5-on (Ref. 7 og Ref. 11), og i Ref. 7 angives, at man ikke har kun-

net påvise dannelsen af 3-isoxazololen ud fra ethyl-benzoylacetat.

5-t-Butyl-3-isoxazolol: Denne forbindelse er ny. Tidligere udførte reaktioner mellem ethyl-4,4-dimethyl-5 3-oxovalerat og hydroxylamin har givet 3-t-butyl-2-isoxazolin-5-on [Ref. 3].

Desuden har man ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen ud fra hydroxylamin og aceteddikesyreester eller diketenen kunnet fremstille 5-methyl-3-isoxazolol i så høje udbytter som 70%, medens denne 3-isoxazolol ikke har kunnet påvises ved gennemførelse af omsætningen på kendt måde, således som det fremgår af tabel I og tabel III i Ref. 7.

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°C til $+50^{\circ}\text{C}$. Opløsningens pH indstilles på den ønskede værdi i området fra 8 til 12, helst på eller omkring 10. Inden den efterfølgende til-

· sætning af β -ketoester 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 holdes under ca. 30°C , og der foretrækkes i reglen en væsentlig lavere temperatur, helst en temperatur i området fra ca. -5°C til ca. $+10^{\circ}\text{C}$.

Til den opnåede alkaliske opløsning af hydroxylamin sættes lidt efter lidt β -ketoesteren eller diketenen, der ligesom aceteddikesyreester giver 5-methyl-3-isoxazolol.

Dette kan ske ved tildrypning, på en sådan måde, at der sker en hurtig opblanding i den alkaliske opløsning, og til hjælp hermed anvendes hensigtsmæssigt mekanisk omrøring. Under

reaktionen kontrolleres reaktionsblandingsens pH-værdi, og den ønskede værdi kan fastholdes ved tilsætning af den herfor nødvendige mængde af den anvendte vandige base, der fortrinsvis er vandig natriumhydroxidopløsning, pas-
5 sende med en koncentration mellem 1 N og 20 N, og bedst fra 2 N til 6 N. Endvidere sørges der for, eventuelt ved anvendelse af konventionelt kølearrangement, at reaktionsblandingen holdes på den forholdsvis lave temperatur, under ca. 30°C, og fortrinsvis mellem ca. -5°C og ca.
10 +10°C.

Den til omsætning med hydroxylamin anvendte β -ketoester eller diketenen tilsættes fortrinsvis i en med hydroxylamin i det væsentlige ækvivalent mængde. Væsentligt overskud eller underskud bør undgås for at sikre undgåel-
15 se af uheldige reaktioner i blandingen.

Ved passende langsom tilsætning af β -ketoesteren eller diketenen vil det være muligt at opnå, at omsætningen med hydroxylamin kan være afsluttet praktisk taget samtidig med, at tilsætningen er tilendebragt. Imidler-
20 tid 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 tilsætning må lade blandingen henstå et stykke tid til efterreaktion. Man lader i så fald blandingen henstå,
25 indtil dens forbrug af base i det væsentlige er ophørt, hvilket markerer reaktionens afslutning, og fortrinsvis afpasses tilsætningen således, at efterreaktionen er afsluttet inden 6 timer, bedst 1/2 til 1 time, efter endt tilsætning.

30 Den opnåede reaktionsblanding skal derefter hurtigt 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 en mineralsyre, først og fremmest saltsyre eller svovlsyre. Det er
35 klart, at der i princippet vil kunne anvendes andre syrer, men ud fra blandt andet økonomiske og miljømæssige hensyn og ønsket om undgåelse af risiko for sidereaktioner foretrækkes disse to syrer. Saltsyre kan passende anvendes i form af

koncentreret saltsyre, medens svovlsyre bedst anvendes i fortyndet form.

Under alle omstændigheder skal det ved den nævnte surgøring sikres, at det derved dannede slutprodukt i 5 hvert fald i overvejende grad består af den ønskede 3-isoxazolol, og ikke i stedet 5-isoxazolonen, der som tidligere nævnt overvejende dannes ved langsom surgøring til pH 3-5. Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen anvendes altså den i og for sig kendte surgøringsforanstaltning, der i den refererede litteratur er betegnet som 10 "voldsom" surgøring ("acidification brusque" eller "acidification brutale", jvf. f.eks. Ref. 5, side 3003, 2. spalte, 1. afsnit, og Ref. 7, side 2686, 1. spalte, sidste afsnit). Også ved denne surgøring drages der omsorg 15 for, at blandingens temperatur holdes tilstrækkelig lav til, at der ikke i væsentlig grad indtræffer dekompositionsreaktioner, som i øvrigt vil kunne give anledning til brun- eller sortfarvning af det isolerede reaktionsprodukt. Bedst sørges for, at temperaturen ikke væsentligt 20 overstiger stuetemperatur. Den hurtige blanding med vandig syre kan passende ske ved, at syren på én gang 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 25 ønsket anvendes særlige foranstaltninger, specielt mekanisk omrøring. Efter sammenblanding af de to væsker 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 30 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 35 reaktionsblandingen, og dette kan ske under anvendelse af i og for sig velkendte arbejdsmetoder. Fortrinsvis isoleres den dannede 3-isoxazolol fra den sluttelige reaktionsblanding ved anvendelse af filtrering af udfældet

produkt eller ved anvendelse af ekstraktion af produktet med et med vand ikke-blandbart, organisk opløsningsmiddel, 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, der sædvanligvis foruden 3-isoxazololen indeholder en mindre mængde biprodukt. Produktet kan, såfremt det er ønskeligt for den praktiske anvendelse af isoxazololen, renses yderligere på kendt måde, f.eks. ved omkrystallisation.

10 Fysiske og spektroskopiske data på isolerede produkter, som i forvejen er kendt, stemmer overens med data nævnt i referencerne.

Blandt andre organiske opløsningsmidler, der kan anvendes som ekstraktionsmidler, kan nævnes chloroform, 15 ethylacetat og ether.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere i de efterfølgende udførelseseksempler.

Eksempel 1

5-Methyl-3-isoxazolol.

20 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 kølede til en temperatur mellem 0 og 5°C, og under omrøring tildryppedes i løbet af 21 minutter 23,22 (0,2 mol) 25 aceteddikesyremethylester, medens reaktionsblandingen 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 reaktions- 30 blanding 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 35 var ensbetydende med et udbytte af 5-methyl-3-isoxazolol på 68,2%.

13
Eksempel 25-Methyl-3-isoxazolol.

13,90 g (0,2 mol) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ opløstes i løbet af 7 minutter ved 0°C i en vandig 2 N natriumhydroxidopløsning til opnåelse af en opløsning, hvis pH-værdi var 10,0. Derefter tildryppedes stadig ved 0°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°C , og ved pH 10,0, hvorpå den hældtes i 150 ml af i forvejen kølet koncentreret saltsyre. Den sure reaktionsblandingen 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%.

Eksempel 3

20 4,5-Dimethyl-3-isoxazolol

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 kølede til en temperatur mellem 0 og 5°C , og under omrøring tildryppedes i løbet af ca. 30 minutter 21,9 g (0,15 mol) ethyl-2-methylacetoacetat [forurenset med 6,9 g (0,04 mol) ethyl-2,2-dimethylacetoacetat], medens reaktionsblandingsens pH-værdi fastholdtes ved 10,0 ved hjælp af 2 N natriumhydroxidopløsning. Herefter henstod blandingen under omrøring i 2 timer ved $+2^\circ\text{C}$, til stadighed ved pH 10,0, hvorpå den hældtes i 150 ml af i forvejen kølet koncentreret saltsyre. Den sure reaktionsblanding henstod nogle timer ved stuetemperatur, hvorefter den ekstraheredes i ca. 18 timer med dichlormethan. Ved inddampning af dichlormethanfasen opnåedes 21,4 g af et produkt indeholdende 4,5-dimethyl-3-isoxazolol, og hvis renhed ved hjælp af NMR bestemtes til 78% og ved hjælp af gaschromatografi (GC) bestemtes til 64%. Dette er ensbetydende med et

udbytte af 4,5-dimethyl-3-isoxazolol på henholdsvis 97% (NMR) og 80% (GC). Omkrystallisation fra 240 ml H₂O gav 11,5 g krystaller med smeltepunkt 122 - 124°C (Ref. 6: 123 - 24°C).

5 Eksempel 4

4,5,6,7-Tetrahydro-1,2-benzisoxazol-3-ol.

På samme måde som i eksempel 3 reageredes og oparbejdedes 6,9 g (0,1 mol) NH₂OH·HCl og 15,6 g (renhed 92,5%) (0,093 mol) ethyl-2-cyclohexanoncarboxylat. Ved
10 inddampning af dichlormethanfasen opnåedes 12,7 g af et produkt indeholdende 4,5,6,7-tetrahydro-1,2-benzisoxazol-3-ol, hvis renhed ved hjælp af NMR bestemtes til 90%. Dette er ensbetydende med et udbytte af 4,5,6,7-tetrahydro-1,2-benzisoxazol-3-ol på 89%. Omkrystallisationen
15 fra methylacetat gav krystaller med smeltepunkt 90,6 - 92,8°C.

Analyse: C₇H₉NO₂ kræver: C 60,42%; H 6,52%; N 10,07%;
O 22,99%.

fundet: C 59,74%; H 6,49%, N 10,21%;

20 O 23,00%.

UV (EtOH): λ_{max} = 218 nm.

Eksempel 5

5-Isopropyl-3-isoxazolol.

På samme måde som i eksempel 3 reageredes og be-
25 handledes 7,0 g (0,1 mol) NH₂OH, HCl og 15,8 g (renhed 99,8%) (0,1 mol) ethyl-isobutyrylacetat. Ved henstand af den sure reaktionsblanding i ca. 18 timer ved ca. 10°C skete en udfældning af 5,9 g af et produkt indeholdende 5-isopropyl-3-isoxazolol, hvis renhed ved hjælp af
30 NMR bestemtes til 95% og ved hjælp af GC bestemtes til 99%. Dette er ensbetydende med et udbytte af 5-isopropyl-3-isoxazolol på henholdsvis 44% (NMR) og 46% (GC). Smeltepunktet bestemtes til 40,0 - 43,6°C (Ref. 6: 41 - 42°C).

35 Filtratet fra de 5,9 g ekstraheredes i ca. 18 timer med dichlormethan. Ved inddampning af dichlormethan-

15

fasen opnåedes 4,8 g af et produkt indeholdende 5-isopropyl-3-isoxazolol, hvis renhed ved hjælp af NMR bestemtes til 70% og ved hjælp af GC bestemtes til 55%. Dette er ensbetydende med et udbytte af 5-isopropyl-3-isoxazolol på henholdsvis 27% (NMR) og 21% (GC) og dermed ensbetydende med et totalt udbytte af 5-isopropyl-3-isoxazolol på henholdsvis 71% (NMR) og 67% (GC). De 4,8 g bestemtes ved hjælp af NMR og GC til at indeholde henholdsvis 30% (NMR) og 41% (GC) 3-isopropyl-5-isoxazolol. Dette er ensbetydende med et udbytte af 3-isopropyl-5-isoxazolol på henholdsvis 11% (NMR) og 16% (GC).

Eksempel 6

5-Propyl-3-isoxazolol.

På samme måde som i eksempel 3 reageredes og oparbejdedes 13,9 g (0,2 mol) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ og 31,6 g (renhed 97,4%) (0,19 mol) ethyl-butyrylacetat. Ved inddampning af dichlormethanfasen opnåedes 21,8 g af et produkt indeholdende 5-propyl-3-isoxazolol, hvis renhed ved hjælp af GC bestemtes til 67%. Dette er ensbetydende med et udbytte af 5-propyl-3-isoxazolol på 59%. De 21,8 g bestemtes ved hjælp af GC til at indeholde 17% 3-propyl-5-isoxazolol. Dette er ensbetydende med et udbytte af 3-propyl-5-isoxazolol på 15%.

OmkrySTALLISATION af den inddampede reaktionsblanding fra vand gav 5-propyl-3-isoxazolol med smelt punkt 42°C .

Eksempel 7

4-(2-Hydroxyethyl)-5-methyl-3-isoxazolol.

På samme måde som i eksempel 3 reageredes og behandledes 3,5 g (0,05 mol) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ og 6,4 g (0,045 mol) 2-acetylbutyrolacton. Filtrering efter henstand i køleskab af den sure reaktionsblanding gav 2,1 g 4-(2-hydroxyethyl)-5-methyl-3-isoxazolol med smeltepunkt $161 - 169^\circ\text{C}$. Filtratet efter de 2,1 g justeredes til $\text{pH} = 1$ med NaOH og ekstraheredes i ca. 18 timer med dichlormethan. Ved henstand og afkøling af dichlormethanfasen ud-

fældede yderligere 1,4 g 4-(2-hydroxyethyl)-5-methyl-3-isoxazolol, og de 3,5 g er ensbetydende med et udbytte på 48%. Dichlormethanfasen indeholdt 2-acetylbutyrolacton, dvs. udgangsstoffet, i en mængde svarende til 24% af udgangsmængden og indeholdt 3-acetyl-1-propanol; udbytte 24%.

OmkrySTALLISATION af 4-(2-hydroxyethyl)-5-methyl-3-isoxazolol fra methanol gav krystaller med smeltepunkt 163 -170°C.

10 Analyse: $C_6H_9NO_3$ kræver: C 50,34%; H 6,34%; N 9,79%;
O 33,53%.

fundet: C 50,26%; H 6,41%; N 9,76%;

UV (EtOH): $\lambda_{max} = 225$ nm.

15 IR (KBr): 3180, 2940, 2810, 1660, 1520, 1390, 1350, 1330,
1245 og 1050 cm^{-1} .

20 NMR ($CDCl_3$ + deut. DMSO): $\delta = 2,33$ ppm, s, (CH_3); $\delta =$
2,53 ppm, t, J = 7,0 cps, (CH_2);
 $\delta = 3,77$ ppm, t, J = 7,0 cps,
(CH_2); $\delta = 7 - 9$ ppm, bredt
signal, (2 x OH).

Eksempel 8

5-Phenyl-3-isoxazolol.

På samme måde som i eksempel 3 reageredes og behandledes 13,9 g (0,2 mol) NH_2OH, HCl og 35,6 g (0,2 mol)
25 methyl-benzoylacetat. Filtrering efter henstand ved stuetemperatur af den sure reaktionsblanding gav 27,0 g af et produkt indeholdende 5-phenyl-3-isoxazolol, og hvis renhed ved hjælp af HPLC bestemtes til 59,2%. Dette er ensbetydende med et udbytte af 5-phenyl-3-isoxazolol på 49%.

30 Eksempel 9

5-t-Butyl-3-isoxazolol.

På samme måde som i eksempel 3 reageredes og behandledes 8,7 g (0,125 mol) NH_2OH, HCl og 19,8 g (0,125 mol) ethyl-4,4-dimethyl-3-oxoalerat. Filtre-
35 ring efter henstand ca. 1 time af den sure reaktionsblanding gav 3,4 g af et produkt indeholdende 5-t-butyl-

3-isoxazolol, hvis renhed ved hjælp af NMR bestemtes til 21%. Filtratet efter de 3,4 g hensattes ca. 18 timer i køleskab og 11,5 g udfældet 5-t-butyl-3-isoxazolol frafiltreredes; smeltepunkt 98 - 100°C. Filtratet efter de 5 11,5 g ekstraheredes tre gange med dichlormethan, der indampedes og gav et produkt indeholdende 5-t-butyl-3-isoxazolol, hvis renhed ved hjælp af NMR bestemtes til 37%. Dette er ensbetydende med et samlet udbytte af 5-t-butyl-3-isoxazolol på 73%. Det samlede udbytte af 3-t-10 butyl-5-isoxazolol opgjordes på tilsvarende vis til 22%.

Følgende spektroskopiske data fra 5-t-butyl-3-isoxazolol observeredes:

UV (EtOH): $\lambda_{\max} = 207 \text{ nm}$.

IR (KBr): 3400, 2960, 1615, 1530, 1455, 1365, 1345 og 15 1270 cm^{-1} .

NMR (deut. DMSO): $\delta = 1,25 \text{ ppm}$, s, (9 H); $\delta = 5,65 \text{ ppm}$, s, (1 H); $\delta = 10,5 \text{ ppm}$, bred s, (1 H).

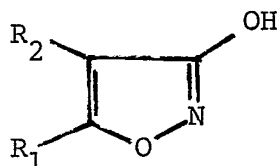
Referencer

1. R. Uhlenhuth, *Annalen der Chemie*, 296, 33-62, (1897).
- 20 2. A.J.Boulton og A.R.Katritzky, *Tetrahedron*, 12, 41-50, (1961).
3. A.R.Katritzky og S. Øksne, *Proc.Chem.Soc.* 1961, 387-88.
4. A.J.Boulton, A.R.Katritzky, A.M.Hamid og S. Øksne, 25 *Tetrahedron*, 20, 2835-40, (1964).
5. R.Jacquier, C.Petrus, F.Petrus og J.Verducci, *Bull. Soc. Chim. France*, 1967, 3003-4.
6. R.Jacquier, C.Petrus, F.Petrus og J.Verducci, *Bull. Soc. Chim. France*, 1970, 1978-85.
- 30 7. R.Jacquier, C.Petrus, F.Petrus og J.Verducci, *Bull. Soc. Chim. France*, 1970, 2685-90.
8. R.Jacquier, F.Petrus, J.Verducci og Y.Vidal, *Bull. Soc. Chim. France*, 1971, 3664-65.
9. H. Wamhoff og F.Korte, *Chem. Ber.* 99, 2962-70, (1966).
- 35 10. T.Kikuchi, J.Taguchi, S.Kanazawa og E.Tatsuya (Nippon Chemical Industrial Co., Ltd.), *Japan Kokai* 76,127,072. *CA* 87, 68335, (1977).

11. L.K.Gibbons (FMC Corp.), U.S. 3,781.438. CA 80,
82936, (1974).

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til fremstilling af substituere-
5 de 3-isoxazololer med den almene formel I



I

10 hvor R₁ betyder lavere alkyl eller substitueret lavere
alkyl, aryl eller substitueret aryl, heteroaryl eller
substitueret heteroaryl, og R₂ betyder hydrogen, lavere
alkyl eller substitueret lavere alkyl, eller R₁ danner sammen med
R₂ og de carbonatomer, hvortil de er knyttede, en ring med 5-7 car-
15 bonatomer, og tautomere deraf, 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 enten a) en β-ketoester med den al-
mene formel R₁·CO·CH(R₂)COOR₃, hvor R₁ og R₂ har den
ovenfor angivne betydning, og R₃ er en esterdannende
20 gruppe, der kan være en del af R₂, eller b) diketenen, idet der drages
omsorg for hurtig opblanding i den alkaliske opløsning og fasthol-
delse af blandingens pH i det angivne område under hele
reaktionen, samt for, at blandingens temperatur holdes
under ca. 30°C, og at man efter afslutning af omsætnin-
25 gen af hydroxylamin med β-ketoesteren eller diketenen
blander reaktionsblandingen hurtigt med et overskud af
vandig syre under opnåelse af en stærkt sur blanding, så
at 3-isoxazololen dannes som overvejende reaktionspro-
dukt, hvorpå man isolerer dette produkt.

30 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g-
n e t ved, at der fremstilles forbindelser med den alme-
ne formel I, hvor R₁ betyder en lige eller forgrenet og
eventuelt substitueret alkylgruppe med op til 6, fortrins-
vis op til 4, carbonatomer eller en eventuelt substitue-
35 ret arylgruppe med 4-10 carbonatomer, navnlig en phenylgruppe,
eller en heteroarylgruppe indeholdende et eller flere
heteroatomer, fortrinsvis valgt blandt O, S og N, R₂ be-
tyder hydrogen eller en lige eller forgrenet og eventu-

elt substitueret alkylgruppe med op til 6, fortrinsvis op til 4, carbonatomer, eller R_1 og R_2 danner sammen med de carbonatomer, hvortil de er knyttede, en ring med 5-7, fortrinsvis 6 carbonatomer.

5 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at substituenten i alkyl- eller aryl-grupperne tilhører gruppen bestående af OH, halogen, fortrinsvis chlor, iod og brom, NH_2 , NO_2 og alkoxy med op til 6, fortrinsvis op til 4, carbonatomer.

10 4. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af kravene 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at reaktionsblandings pH under reaktionen mellem hydroxylamin og β -ketoester eller diketen fastholdes på en værdi på eller nær 10.

15 5. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af kravene 1-4, k e n d e t e g n e t ved, at temperaturen af reaktionsblandingen under reaktionen mellem β -ketoesteren eller diketen og hydroxylamin holdes på en værdi mellem ca. $-5^\circ C$ og ca. $+10^\circ C$.

20 6. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af kravene 1-5, k e n d e t e g n e t ved, at R_3 i β -ketoesteren er en methyl- eller ethylgruppe.

7. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af kravene 1-5, k e n d e t e g n e t ved, at β -ketoesteren er 2-acetylbutyrolacton.

25 8. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af kravene 1-7, k e n d e t e g n e t ved, at reaktionsblandingen efter afslutning af tilsætningen af β -ketoester eller diketen henstår, indtil dens forbrug af base i det væsentlige er ophørt.

30 9. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af kravene 1-8, k e n d e t e g n e t ved, at man efter den hurtige sammenblanding med vandig syre lader reaktionsblandingen henstå til sikring af reaktions-afslutning, hensigtsmæssigt i et tidsrum, som ved stuetemperatur opgår til om-
35 kring et døgn.

10. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af kravene 1-9, 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 11. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af kravene 1-10, k e n d e t e g n e t ved, at 3-isoxazololen isoleres fra den sluttelige reaktionsblanding ved anvendelse af ekstraktion med et med vand ikke-blandbart organisk opløsningsmiddel for isoxazololen, om ønsket efter
10 forudgående afstumpning af syren.

Fremdragne publikationer:
