

SUMMARY

The oxocarbonium ion $[R-C\equiv O]^+$ is shown to be present in CH_2Cl_2 solutions of the addition compounds between benzoic and mesitoic acid or their chlorides, and five LEWIS acids: $TiCl_4$, $AlCl_3$, $SbCl_5$, SbF_5 and $H_2SO_4 (H^+)$. In CH_2Cl_2 solutions of the addition compound 2,4,6- $(CH_3)_3-C_6H_2COOH, AlCl_3$ the existence of the mesitylium ion has been confirmed by infrared and ultraviolet spectra and by nuclear magnetic resonance.

Laboratoire de Chimie Physique
Université de Genève

BIBLIOGRAPHIE

- [1] XXIV^e communication: G. OULEVEY & B. P. SUSZ, *Helv.* 48, 630 (1965).
- [2] P. CHALANDON & B. P. SUSZ, *Helv.* 41, 697 (1958).
- [3] J. T. STROUTCHKOW, A. I. KITAÏGORODSKII & T. L. KHOTSIAKOVA, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* 173, 675 (1953).
- [4] P. GROTH & O. HASSEL, *Acta chem. scand.* 18, 1327 (1964).
- [5] S. E. RASMUSSEN & N. C. BROCH, *Chem. Comm.* 31, 279 (1965).
- [6] B. P. SUSZ & J. J. WUHRMANN, *Helv.* 40, 722 (1957).
- [7] B. P. SUSZ & J.-J. WUHRMANN, *Helv.* 40, 971 (1957).
- [8] G. OLAH, *Revue roum. Chimie* 7, 1139 (1957).
- [9] B. P. SUSZ & D. CASSIMATIS, *Helv.* 44, 395 (1961).
- [10] J.-C. JACCARD, communication privée.
- [11] D. COOK, *Canad. J. Chemistry* 37, 48 (1959); 40, 480 (1962).
- [12] A. BERTOLUZZA, G. FABBRI & G. FARNÈ, *Acad. Lincei, Rend. Sc. fis. mat. nat.* 36 (avril 1964).
- [13] H. P. TREFFERS & L. P. HAMMET, *J. Amer. chem. Soc.* 59, 1788 (1937).
- [14] W. S. SCHUBERT, J. DONOHUE & J. D. GARDNER, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 9 (1954).
- [15] N. C. DENO, C. U. PITTMAN & M. J. WISOTSKY, *J. Amer. chem. Soc.* 86, 4370 (1964).
- [16] R. J. GILLEPSIE & E. A. ROBINSON, *J. Amer. chem. Soc.* 87, 2428 (1965).
- [17] *Org. Syntheses, Coll. Vol.* 3, 553 et 556.
- [18] D. HADŽI & N. SHEPPARD, *Proc. Royal Soc., London* 276, 247 (1953).
- [19] D. CASSIMATIS & B. P. SUSZ, *Helv.* 44, 943 (1961).
- [20] H. HOSOYA & S. NAGAKURA, *Spectrochim. Acta* 17, 324 (1961).
- [21] S. NAGAKURA & J. TANAKA, *J. chem. Physics* 22, 236 (1954).

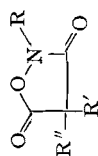
212. Über Isoxazolidin-3,5-dione

von K. Michel, H. Gerlach-Gerber, Ch. Vogel und M. Matter

(7. VIII. 65)

Isoxazolidin-3,5-dione III sind noch nicht beschrieben worden. Da geeignet substituierte Vertreter dieser Körperklasse als Fünfring- β -dioxo-Verbindungen ähnlich sauer sein sollten wie die Pyrazolidin-3,5-dione und damit das antiphlogistisch wirkende Phenylbutazon, haben wir die Herstellung und pharmakologische Untersuchung von Isoxazolidin-3,5-dionen in Angriff genommen. In der vorliegenden Mitteilung berichten wir kurz über unsere Ergebnisse¹⁾.

¹⁾ Die meisten der im folgenden beschriebenen neuen Isoxazolidin-3,5-dione sind patentrechtlich geschützt, vgl. z. B. [1].

Tabelle 1. *Isoxazolidin-3,5-dione*

Nr.	R	R'	R''	Smp. °C	Umkrst. aus ^{a)}	n_D^{20}	Ausbeute (% ^{b)} (Methode) Lösungsmittel	Bruttoformel	Analyse %		
									C	H	N
1	H	Cyclohexyl	H	100–101	Benzol/ Benzin	—	52 (A) Chloroform	C ₉ H ₁₃ O ₃ N	Ber. 59,00 Gef. 59,14	7,15 7,12	7,65 7,67
2	H	Benzyl	H	98–99	Äthylacetat/ Petroläther	—	12 (A) Chloroform	C ₁₀ H ₉ O ₃ N	Ber. 62,81 Gef. 62,77	4,75 4,74	7,32 7,39
3	H	Benzylhydryl	H	132–133	Äthylacetat/ Petroläther	—	15 (A) Chloroform	C ₁₈ H ₁₃ O ₃ N	Ber. 71,89 Gef. 72,08	4,90 4,98	5,24 5,23
4	H	3-Phenylpropyl	H	114–115	Äthylacetat/ Petroläther	—	33 (A) Chloroform	C ₁₃ H ₁₉ O ₃ N	Ber. 65,74 Gef. 65,78	5,98 5,88	6,39 6,47
5	H	Äthyl	Äthyl	Öl ^{c)}	—	—	31 (A) Chloroform	C ₇ H ₁₁ O ₃ N	Ber. 53,49 Gef. 53,32	7,06 7,20	8,91 8,75
6	H	Äthyl	Phenyl	66–67	Benzol/ Benzin	—	45 (A) Chloroform	C ₁₁ H ₁₁ O ₃ N	Ber. 64,40 Gef. 64,58	5,41 5,57	6,83 6,94
7	H	Hexyl	Phenyl	Öl ^{c)}	—	1,5180	53 (A) Chloroform	C ₁₃ H ₁₉ O ₃ N	Ber. 68,94 Gef. 68,84	7,33 7,39	5,36 5,54
8	H	Benzyl	Benzyl	220–224	Methanol	—	30 (A) Chloroform	C ₁₇ H ₁₅ O ₃ N	Ber. 72,58 Gef. 72,53	5,38 5,41	4,98 5,13
9	Methyl	Benzyl	H	Öl ^{c)}	—	1,5403	53 (A) Chloroform	C ₁₁ H ₁₁ O ₃ N	Ber. 64,40 Gef. 64,52	5,41 5,53	6,83 6,85
10	Methyl	Benzhydryl	H	Öl ^{c)}	—	—	21 (A) Chloroform	C ₁₇ H ₁₅ O ₃ N	Ber. 72,58 Gef. 72,67	5,38 5,46	4,98 4,86
11	Cyclohexyl	Cyclohexyl	H	75–76	Methanol	—	28 (A) Chloroform	C ₁₃ H ₂₃ O ₃ N	Ber. 67,90 Gef. 68,01	8,74 8,81	5,28 5,34
12	Cyclohexyl	Benzyl	H	76	Methanol	—	56 (A) Chloroform	C ₁₆ H ₁₉ O ₃ N	Ber. 70,31 Gef. 70,39	7,01 7,10	5,12 5,19
13	Phenyl	H	H	135	Methanol	—	85 (B) Methylenchlorid	C ₉ H ₇ O ₃ N	Ber. 61,03 Gef. 61,08	3,98 4,05	7,91 7,97
14	Phenyl	Isopropyl	H	60–61	Methanol	—	82 (A) Chloroform	C ₁₃ H ₁₃ O ₃ N	Ber. 65,74 Gef. 65,87	5,98 5,96	6,39 6,40

15	Phenyl	Butyl	H	Öl ^c	—	1,5391	30 (A) Äther	C ₁₃ H ₁₅ O ₃ N	Ber. 66,93 Gef. 67,09	6,48 6,45	6,01 5,98
16	Phenyl	<i>l</i> -Butyl	H	105-106	Äthylacetat/ Petroläther	—	66 (B) Äther	C ₁₃ H ₁₅ O ₃ N	Ber. 66,93 Gef. 66,85	6,48 6,37	6,01 6,24
17	Phenyl	<i>l</i> -Pentyl	H	41-42	Methanol	—	50 (B) Äther	C ₁₄ H ₁₇ O ₃ N	Ber. 68,00 Gef. 67,92	6,93 6,85	5,67 5,74
18	Phenyl	Hexyl	H	46	Methanol	—	47 (A) Chloroform	C ₁₃ H ₁₉ O ₃ N	Ber. 68,94 Gef. 68,83	7,33 7,39	5,36 5,53
19	Phenyl	1,1-Dimethyl- pentyl	H	Öl ^c	—	1,5293	56 (B) Methylen- chlorid	C ₁₆ ^H ₂₁ O ₃ N	Ber. 69,79 Gef. 69,94	7,69 7,61	5,09 5,16
20	Phenyl	Nonyl	H	44	Methanol	—	54 (A) Chloroform	C ₁₈ H ₂₃ O ₃ N	Ber. 71,26 Gef. 71,22	8,31 8,30	4,62 4,66
21	Phenyl	Cyclopentyl	H	34-35	Methanol	—	62 (A) Chloroform	C ₁₄ H ₁₉ O ₃ N	Ber. 68,54 Gef. 68,64	6,16 6,23	5,71 5,80
22	Phenyl	Cyclohexyl	H	66	Methanol	—	83 (A) Chloroform	C ₁₃ H ₁₇ O ₃ N	Ber. 69,47 Gef. 69,58	6,61 6,64	5,41 5,56
23	Phenyl	Cyclopentyl- methyl	H	64-65	Methanol	—	53 (A) Chloroform	C ₁₃ H ₁₇ O ₃ N	Ber. 69,47 Gef. 69,52	6,61 6,71	5,41 5,45
24	Phenyl	Cyclohexyl- methyl	H	79-80	Methanol	—	63 (A) Chloroform	C ₁₈ H ₁₉ O ₃ N	Ber. 70,31 Gef. 70,52	7,01 7,05	5,12 5,19
25	Phenyl	Allyl	H	Öl ^c	—	1,5597	45 (A) Chloroform	C ₁₂ H ₁₁ O ₃ N	Ber. 66,35 Gef. 66,40	5,11 5,20	6,45 6,45
26	Phenyl	Crotyl	H	26-27 ^d) 32-33	Petroläther	—	55 (A) Chloroform	C ₁₃ H ₁₉ O ₃ N	Ber. 67,52 Gef. 67,66	5,67 5,72	6,06 6,23
27	Phenyl	3,3-Dimethyl- allyl	H	Öl ^c	—	1,5516	50 (A) Chloroform	C ₁₄ H ₁₉ O ₃ N	Ber. 68,55 Gef. 68,60	6,16 6,23	5,71 5,78
28	Phenyl	2-Cyclohexenyl	H	55,557	Äthylacetat/ Petroläther	—	30 (A) Chloroform	C ₁₃ H ₁₅ O ₃ N	Ber. 70,02 Gef. 70,16	5,88 6,07	5,45 5,68
29	Phenyl	3-Chlorpropyl	H	60	Äthylacetat/ Petroläther	—	70 (A) Chloroform	C ₁₂ H ₁₂ ClO ₃ N	Ber. 56,81 Gef. 56,90	4,77 4,85	13,98 14,03
30	Phenyl	Benzyl	H	83	Methanol	—	70 (A) Chloroform	C ₁₈ H ₁₉ O ₃ N	Ber. 71,89 Gef. 72,00	4,90 4,86	5,24 5,29
31	Phenyl	Benzhydryl	H	105-106	Äthylacetat/ Petroläther	—	28 (A) Chloroform	C ₂₂ H ₁₇ O ₃ N	Ber. 76,97 Gef. 76,91	4,96 5,03	4,08 4,25
32	Phenyl	3-Phenylpropyl	H	54-55	Methanol/ Petroläther	—	68 (A) Chloroform	C ₁₈ H ₁₇ O ₃ N	Ber. 73,20 Gef. 73,34	5,80 5,79	4,74 4,80
33	Phenyl	1-Phenyl- isopropyl	H	50	Äther/ Petroläther	—	36 (B) Methylenchlorid	C ₁₈ ^H ₁₇ O ₃ N	Ber. 73,20 Gef. 73,33	5,80 5,74	4,74 4,89

Tabelle 1. *Isonazolidin-3,5-dione* (Fortsetzung)

Nr.	R	R'	R''	Smp. °C	Umkrist. aus ^{a)}	n _D ²⁰	Ausbeute % ^{b)} (Methode) Lösungs- mittel	Brutto- formel	Analyse %		
									C	H	N
34	Phenyl	1,1-Dimethyl- phenäthyl	H	Öl ^{c)}	—	1,5803	52 (B) Methylenchlorid	C ₁₆ H ₁₉ O ₃ N	Ber. 73,77 Gef. 73,72	6,19 6,24	4,53 4,66
35	Phenyl	Phenyl	H	108–109 (Zers.)	Äthylacetat/ Petroläther	—	55 (A) Chloroform	C ₁₆ H ₁₁ O ₃ N	Ber. 71,15 Gef. 71,04	4,35 4,49	5,53 5,63
36	Phenyl	Äthyl	Äthyl	Öl ^{c)}	—	1,5294	55 (A) Chloroform	C ₁₃ H ₁₆ O ₃ N	Ber. 66,93 Gef. 67,10	6,48 6,64	6,01 6,00
37	Phenyl	Pentamethylen		74–75	Methanol	—	68 (A) ^{e)} Äther	C ₁₄ H ₁₈ O ₃ N	Ber. 68,55 Gef. 68,70	6,16 6,13	5,71 5,78
38	4-Tolyl	Butyl	H	27–28 ^{c)}	—	—	24 (A) Chloroform	C ₁₄ H ₁₇ O ₃ N	Ber. 68,00 Gef. 68,16	6,93 7,06	5,67 5,83
39	4-Tolyl	Cyclohexyl	H	102	Methanol	—	41 (A) Chloroform	C ₁₆ H ₁₉ O ₃ N	Ber. 70,31 Gef. 70,18	7,01 7,20	5,12 5,21
40	2,6-Di- methyl- phenyl	<i>t</i> -Butyl	H	72–73	Methanol/ Hexan	—	75 (A) Äther	C ₁₅ H ₁₉ O ₃ N	Ber. 68,94 Gef. 69,03	7,33 7,48	5,36 5,41
41	2,6-Di- methyl- phenyl	Cyclohexyl	H	87–88	Methanol	—	51 (A) Chloroform	C ₁₇ H ₂₁ O ₃ N	Ber. 71,06 Gef. 71,17	7,37 7,30	4,87 4,99
42	4-Fluor- phenyl	Butyl	H	33–34	Äther/ Petroläther	—	70 (B) Methylenchlorid	C ₁₃ H ₁₄ FO ₃ N	Ber. 62,14 Gef. 62,10	5,62 5,74	5,58 5,43
43	1-Naphtyl	Butyl	H	209	Methanol	—	20 (A) Chloroform	C ₁₇ H ₁₇ O ₃ N	Ber. 72,07 Gef. 71,99	6,05 6,15	4,94 5,01
44	Phenyl- sulfonyl	Cyclohexyl	H	Öl ^{c)}	—	—	20 (A) Chloroform	C ₁₅ H ₁₇ O ₅ NS	Ber. 55,72 Gef. 55,86	5,30 5,46	4,33 4,25

a) Siedegrenzen des verwendeten Petroläthers: 40–65°, diejenigen des Benzins: 80–95°.

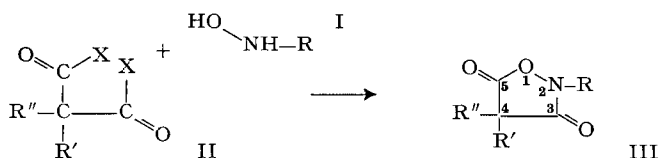
b) Bei der Herstellung der Verbindungen wurde meistens nur ein Ansatz ausgeführt. Änderungen der Reaktionsbedingungen können deshalb in einzelnen Fällen zu bedeutend höheren Ausbeuten führen.

c) Gereinigt durch Filtrieren über die 10–20fache Menge Aluminiumoxid (WOBELM, Akt. Stufe I).

d) Doppel-Smp.

e) Als säurebindendes Mittel wurde Triäthylamin verwendet.

Formal betrachtet, lassen sich Isoxazole von Pyrazolen durch Ersatz eines der beiden Stickstoffatome durch ein Sauerstoffatom ableiten. Tatsächlich erhält man ja Isoxazole, wenn man die Hydrazinkomponente der Pyrazolsynthesen durch Hydroxylamin ersetzt. Es lag somit auf der Hand, auch die Isoxazolidin-3,5-dione III analog den Methoden zur Herstellung von Pyrazolidin-3,5-dionen, die auf einer Malonylierung von Hydrazinen beruhen (vgl. z. B. [2]), durch Umsetzung von Hydroxylamin (I; R = H) oder N-monosubstituierten Hydroxylaminen I (R = Alkyl oder Aryl) mit reaktionsfähigen Malonsäurederivaten II zu synthetisieren.



Als Malonylierungsmittel verwendeten wir ausschliesslich Malonylchloride II (X = Cl). Die Reaktion wurde in Chloroform oder Äther bei Temperaturen von -10 bis 30° durchgeführt, und zwar zunächst in Gegenwart von Pyridin²⁾ zum Neutralisieren des sich bildenden Chlorwasserstoffs (Methode A). Sämtliche von uns hergestellten Isoxazolidin-3,5-dione III liessen sich so synthetisieren.

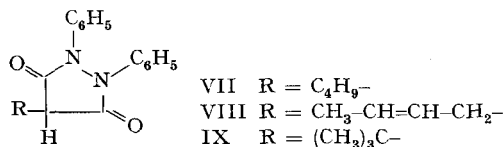
Bei weiteren Versuchen zur Synthese von 2-Aryl-isoxazolidin-3,5-dionen III (R = Aryl) fanden wir, dass die Anwesenheit eines säurebindenden Mittels nicht nötig ist; es genügt, die beiden Reaktionskomponenten in molarem Verhältnis in Chloroform, Methylenchlorid oder Äther längere Zeit bei Raumtemperatur stehen zu lassen oder noch besser ihre Lösung in Methylenchlorid oder Äther bis zur Beendigung der Chlorwasserstoffentwicklung rückfliessend zu kochen, um die Produkte in guten Ausbeuten zu erhalten (Methode B).

Die meisten der von uns synthetisierten und in Tabelle 1 aufgeführten Isoxazolidin-3,5-dione III sind schön kristallisierende, farblose Substanzen, ein kleinerer Teil farblose, viskose Flüssigkeiten, die sich nicht durch Destillation, dagegen durch Chromatographie an Aluminiumoxid gut reinigen lassen. Die Stabilität der neuen Verbindungen hängt stark von der Substitution ab: Isoxazolidin-3,5-dione mit einem sperrigen Alkylrest in 4-Stellung können jahrelang ohne Veränderung aufbewahrt werden, aber selbst reinstes 2,4-Diphenylisoxazolidin-3,5-dion (**35**) zersetzt sich schon nach kurzer Zeit. Im Infrarot-Spektrum von 2-Phenylisoxazolidin-3,5-dion (**13**) und allen 2,4-disubstituierten Isoxazolidin-3,5-dionen III (R = H) treten 2 starke $\nu_{\text{C=O}}$ -Banden bei 1714 – 1721 cm^{-1} und (etwas schwächer) bei 1815 – 1825 cm^{-1} auf.

In 4-Stellung nicht substituierte Isoxazolidin-3,5-dione III (R' = R'' = H) besitzen eine reaktionsfähige CH_2 -Gruppe in dieser Stellung, wie die glatte Kondensation mit Aldehyden zu Ylidenverbindungen zeigt. Aus 2-Phenylisoxazolidin-3,5-dion (**13**) und Benzaldehyd stellten wir das 2-Phenyl-4-benzyliden-isoxazolidin-3,5-dion (IV) her. Der Versuch, die in IV eingeführte Doppelbindung mit Palladium-Kohle katalytisch zu hydrieren, führte gleichzeitig zu Ringspaltung zwischen den beiden Heteroatomen. Das hierbei entstandene Benzylmalonsäure-monoanilid (V) wurde zum β -Phenylpropionyl-anilid (VI) decarboxyliert und letzteres mit einem authentischen

²⁾ Bei der Herstellung der Verbindung **37** (siehe Tabelle 1) bewährte sich auch Triäthylamin als säurebindendes Mittel.

Alle hergestellten Isoxazolidin-3,5-dione sind im Tierversuch auf antiphlogistische Wirkung geprüft worden³⁾, und zwar mittels der Methode von BUCHER [6], die auf der Alteration der Nagetätigkeit von Meerschweinchen durch eine artifizielle Peritonitis



beruht. Tabelle 3 enthält eine Auswahl der erhaltenen Resultate. Es fällt auf, dass bei sämtlichen Substitutionstypen im allgemeinen die ausgeprägt sauren Verbindungen die stärkste antiphlogistische Wirkung entfalten. 2,4,4-Trisubstituierte Verbindungen sind unwirksam. Die Aktivität der wirksamsten Vertreter **16** und **22** liegt in der Grössenordnung derjenigen des Phenylbutazons.

Tabelle 3. *Antiphlogistische Wirkung und DL₅₀ einiger Isoxazolidin-3,5-dione bei subcutaner Applikation*

Nr.	Minimal wirksame Dosis mg/kg	Grad der maximal erreichten Wirkung ^{a)}	DL ₅₀ ^{b)} mg/kg	Minimal wirksame Dosis von Phenylbutazon in der betreffenden Versuchsserie mg/kg
1	50	mässig	>300	20
2	70	gut	>500	10
5	50	angedeutet	>300	10
8	30	mässig	400	15
9	200	angedeutet	>500	15
12	200	mässig	>300	10
13	>200	keine	>500	10
14	50	gut	>400	15
15	50	gut	>600	15
16	15	gut	>500	15
22	20	gut	500	20
26	70	gut	700	10
28	30	gut	ca. 600	10
30	50	mässig	>300	10
35	20	gut	>300	8
36	>200	keine	ca. 400	10
39	150	mässig	600	15
42	50	gut	>600	10
44	>100	keine	>300	15

^{a)} Mit den Prädikaten: «gut, mässig, angedeutet, keine» bewertet, im Vergleich mit Phenylbutazon, das die Beurteilung «gut» erhält.

^{b)} Letaldosis für Phenylbutazon unter diesen Bedingungen: ca. 300 mg/kg (Beurteilung auf Grund der Befunde in den ersten 24 Std. nach der Applikation).

³⁾ Die Prüfungen erfolgten in der Pharmakologischen Anstalt der Universität Basel.

Experimenteller Teil⁴⁾

Die Smp. wurden auf einem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert. Die IR.-Spektren wurden in Methylenchlorid mit einem UNICAM-Spektralphotometer Modell SP 200 gemessen. Es wird für jede der beiden Methoden A und B nur je ein typisches Beispiel ausführlich beschrieben; Eigenschaften und Analysenresultate der hergestellten Isoxazolidin-3,5-dione sind in der Tabelle 1 aufgeführt.

Die benötigten N-substituierten Hydroxylamine wurden nach bekannten Methoden gewonnen. Sie wurden als freie Basen mit den Malonsäurechloriden kondensiert, mit Ausnahme des N-Methylhydroxylamins sowie des Hydroxylamins selbst, die als Oxalat bzw. als Hydrochlorid zur Umsetzung gelangten.

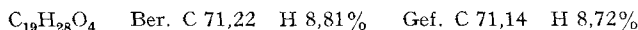
Bei Reaktionsfolgen, bei denen einwandfrei identifizierte Endprodukte über eventuell mehrere Stufen nach an sich bewährten Verfahren hergestellt wurden, sind die Zwischenprodukte nicht immer analysiert worden.

1. Malonsäurederivate. — Sämtliche Malonylchloride wurden aus den entsprechenden Diäthylestern durch alkalische Verseifung und anschließende Umsetzung der erhaltenen Säuren mit Thionylchlorid oder Phosphorpentachlorid hergestellt. Bei der Synthese der Verbindungen **3, 4, 10, 20–24** und **31–34** kamen die rohen Malonylchloride zum Umsatz. Folgende Malonsäurederivate sind neu:

Cyclopentylmethyl-malonsäure-diäthylester. — a) 30 g (0,3 Mol) Cyclopentanaldehyd [7], 48 g (0,3 Mol) Malonsäure-diäthylester, 1 ml (0,01 Mol) Piperidin, 3 ml (0,05 Mol) Eisessig und 150 ml Benzol wurden unter Verwendung eines Wasserabscheiders 3 Std. rückfließend gekocht [8]. Die Lösung wurde mit Wasser, 1N Salzsäure und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Zweimalige Destillation des Rückstandes lieferte 56 g (78%) *Cyclopentylmethyliden-malonsäure-diäthylester* als leicht gelbliches Öl, Sdp. 152–154°/10 Torr, $n_D^{20} = 1,4738$.

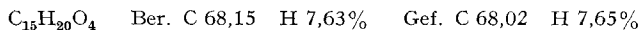
b) 56 g Cyclopentylmethyliden-malonsäure-diäthylester wurden in 50 ml Äthanol und 10 ml Eisessig mit 300 mg Platinoxid unter Normaldruck bei Raumtemperatur hydriert. Nach 5 Std. war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Nach Abfiltrieren vom Katalysator und Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in 150 ml Äther aufgenommen und die Lösung mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung geschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und der Rückstand destilliert. Man erhielt 51 g (90%) *Cyclopentylmethyl-malonsäure-diäthylester*, Sdp. 142–144°/11 Torr, $n_D^{20} = 1,4465$.

Phenyl-hexyl-malonsäure-diäthylester. Die Lösung von 19,5 g (0,85 Mol) Natrium in 450 ml abs. Äthanol wurde mit 200 g (0,85 Mol) Phenylmalonsäure-diäthylester und 155 g (0,94 Mol) Hexylbromid über Nacht unter Feuchtigkeitsausschluss rückfließend gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung destillierte man das Rohprodukt, wobei die Fraktion von 180–189°/10 Torr aufgefangen wurde (154 g entspr. 56,5%). Erneute Destillation ergab 136 g reinen Phenyl-hexyl-malonsäure-diäthylester, Sdp. 185–187°/10 Torr, $n_D^{20} = 1,4846$.



Cyclopentylmethyl-malonsäure. Die Lösung von 15,0 g Cyclopentylmethyl-malonsäure-diäthylester und 11,5 g Kaliumhydroxid in 30 ml Äthanol-Wasser 1:1 wurde 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Absaugen des Alkohols im Vakuum wurde die wässrige Lösung mit 50 ml Äther durchgeschüttelt, mit konz. Salzsäure kongosauer gestellt und zweimal mit je 100 ml Äther extrahiert. Der nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit Natriumsulfat und Eindampfen im Vakuum erhaltene Rückstand, aus 15 ml Chloroform–20 ml Petroläther kristallisiert, ergab 9,05 g (78%) Cyclopentylmethyl-malonsäure vom Smp. 115°.

Auf gleiche Art wurden hergestellt: *Cyclohexylmethyl-malonsäure*, Smp. 112–113° (aus Benzol-Benzin 1:1), Ausb. 74%. *Phenyl-hexyl-malonsäure*, Smp. 140–142° (aus Benzol), Ausb. 74%; $pK'_{MCS} = 3,42$, Äquiv.-Gew.: ber. 264; gef. 266 (Mikrotitration nach SIMON [4]).



⁴⁾ Die Verbindungen **26–28** wurden von R. BOSSHARD hergestellt.

(1,1-Dimethyl-phenäthyl)-malonsäure. Die Lösung von 69,6 g (1,1-Dimethyl-phenäthyl)-malonsäure-diäthylester [9] und 66,0 g Kaliumhydroxid in 300 ml Methanol-Wasser 2:1 wurde 2 Std. rückfliessend gekocht. Hierauf destillierte man den Alkohol ab, versetzte mit 100 ml Wasser und kochte weitere 6 Std. unter Rückfluss. Die alkalische Lösung wurde mit 250 ml Äther ausgeschüttelt und bei ca. 70° mit 85 ml konz. Salzsäure kongosauer gestellt. Den abgenutschten und mit wenig Eiswasser gewaschenen kristallinen Niederschlag löste man in 250 ml Äthylacetat, trocknete die Lösung mit Natriumsulfat, dampfte sie auf ca. 100 ml ein und versetzte mit 100 ml Petroläther. Man erhielt so 40,7 g (72%) (1,1-Dimethyl-phenäthyl)-malonsäure vom Smp. 169–171°.

Durch analoge Verseifung der entsprechenden Äthylester [9] erhielt man: (1,1-Dimethylpentyl)-malonsäure, Smp. 68–70° (aus Hexan), Ausb. 79%. (1-Phenylisopropyl)-malonsäure, Smp. 219–220° (unter Zersetzung; aus 95-proz. Methanol), Ausb. 59%.

Cyclohexylmalonylchlorid. 430 g Cyclohexylmalonsäure und 950 ml Thionylchlorid wurden 6 Std. unter Ausschluss von Feuchtigkeit rückfliessend gekocht. Nach dem Absaugen des überschüssigen Thionylchlorids wurde der Rückstand im Vakuum destilliert. Es resultierten 490 g (95%) Cyclohexylmalonylchlorid als farbloses Öl vom Sdp. 113–115°/13 Torr.

Nach der gleichen Methode wurden hergestellt: t-Pentylmalonylchlorid, farbloses Öl, Sdp. 70–76°/10 Torr, Ausb. 73%. (1,1-Dimethylpentyl)-malonylchlorid, hellgelbes Öl, Sdp. 99–103°/10 Torr, Ausb. 70%.

Phenyl-hexyl-malonylchlorid. Die mit Eisbad gekühlte Lösung von 7,5 g (0,0284 Mol) Phenyl-hexyl-malonsäure in 7 ml abs. Chloroform wurde innerhalb 10 Min. unter Rühren mit 11,8 g (0,0568 Mol) Phosphorpentachlorid portionenweise versetzt und anschliessend 1 Std. im Wasserbad von 50–60° gehalten. Nach dem Absaugen des Chloroforms und des Phosphoroxichlorids ergab die Destillation des Rückstandes 7,0 g (82%) Phenyl-hexyl-malonylchlorid als gelbes Öl vom Sdp. 167–168°/10 Torr.

Die folgenden Malonylchloride wurden nach der gleichen Methode, jedoch mit abs. Benzol statt Chloroform als Lösungsmittel, dargestellt: Crotylmalonylchlorid, farbloses Öl, Sdp. 77–77,5°/10 Torr, Ausb. 85%. (3,3-Dimethylallyl)-malonylchlorid, farbloses Öl, Sdp. 40–44°/0,05 Torr, Ausb. 47%. (2-Cyclohexenyl)-malonylchlorid, farbloses Öl, Sdp. 63°/0,35 Torr, Ausb. 67%.

2. Herstellung der Isoxazolidin-3,5-dione

2.1. Methode A. – 2-Phenyl-4-cyclohexyl-isoxazolidin-3,5-dion (**22**). 450 ml abs. Pyridin und 2,75 l abs. Chloroform wurden im Eiskochsalzbad gekühlt und innerhalb 2 Std. bei unter –5° unter Rühren und Ausschluss von Feuchtigkeit tropfenweise mit 337 g (1,5 Mol) Cyclohexylmalonylchlorid versetzt. Hierauf wurde die Aufschlammung von 164 g (1,5 Mol) N-Phenylhydroxylamin in 500 ml abs. Chloroform auf einmal zugegeben, wobei die Reaktionstemperatur auf 25° stieg. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt, hierauf 3mal mit je 500 ml Salzsäure 1:1 und einmal mit 500 ml Wasser gewaschen und 4mal mit je 500 ml 2N Natriumcarbonatlösung extrahiert. Die vereinigten Na_2CO_3 -Lösungen wurden mit wenig Äther gewaschen, gekühlt und langsam unter Rühren mit konz. Salzsäure kongosauer gestellt. Der leicht rötlich gefärbte kristalline Niederschlag wurde abgenutscht, mehrmals mit wenig Eiswasser gewaschen, noch feucht in 1 l Äther aufgenommen und diese Lösung mit wenig Wasser mineral-säurefrei gewaschen. Alle Waschwasser wurden einmal mit $\frac{1}{2}$ l Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherschichten wurden mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Durch Umkristallisieren des Rückstandes aus 360 ml Äthanol-Petroläther 1:1 erhielt man 319 g 2-Phenyl-4-cyclohexyl-isoxazolidin-3,5-dion als schwach rötliche Kristalle vom Smp. 65–66°. Eine weitere Umkristallisation aus 350 ml Methanol lieferte 314 g (81%) farbloses Produkt, Smp. 66°.

2.2. Methode B. – 2-(4-Fluorphenyl)-4-butyl-isoxazolidin-3,5-dion (**42**). Die Lösung von 7,9 g (0,04 Mol) Butylmalonylchlorid in 50 ml Methylenchlorid wurde in einer Stickstoffatmosphäre unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss auf –10° gekühlt und auf einmal mit der Aufschlammung von 5,1 g (0,04 Mol) N-(4-Fluorphenyl)-hydroxylamin in 50 ml Methylenchlorid versetzt. Das Gemisch wurde $\frac{1}{2}$ Std. bei –10° gerührt und hierauf 1 Std. bis zur Beendigung der HCl-Entwicklung rückfliessend gekocht. Die hellbraune, klare Lösung wurde im Vakuum eingedampft,

der Rückstand in 25 ml 2N Natronlauge und 50 ml Wasser möglichst kalt gelöst und die Lösung von wenig Unlöslichem durch zweimaliges Ausschütteln mit je 50 ml Äther befreit. Die Ätherschichten wurden mit 50 ml Wasser gewaschen, die wässrigen Phasen vereinigt und unter Eisbadkühlung mit 6N Salzsäure kongosauer gestellt. Die ölige Fällung wurde zweimal mit je 150 ml Äther extrahiert. Die Ätherschichten wurden mit Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (9,75 g braunes Öl) wurde in 100 ml Äther-Petroläther 1:7 gelöst und die Lösung durch 20 g Aluminiumoxid (WöELM, Akt. Stufe I) filtriert, wobei zum Nachspülen 400 ml des gleichen Lösungsmittelgemisches verwendet wurden. Durch Umkristallisieren des Eluates aus 20 ml Äther-Petroläther 1:1 erhielt man 7,30 g (70%) 2-(4-Fluorphenyl)-4-butyl-isoxazolidin-3,5-dion als farblose Kristalle vom Smp. 33–34°.

3. Umsetzungen der Isoxazolidin-3,5-dione. — 2-Phenyl-4-benzyliden-isoxazolidin-3,5-dion (IV). Die heisse Lösung von 3,2 g (0,018 Mol) 2-Phenylisoxazolidin-3,5-dion (**13**) in 60 ml Äthanol wurde mit 2,5 ml (0,025 Mol) Benzaldehyd versetzt, wobei sofort orangegefärbte Kristalle ausfielen. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur wurden sie abgenutscht und mit Äthanol und Äther gewaschen; 4,1 g (90%) 2-Phenyl-4-benzyliden-isoxazolidin-3,5-dion (IV) vom Smp. 184–185°. Schwer löslich in Methanol, Äthanol, Äther und Eisessig; lässt sich gut aus Tetrahydrofuran umkristallisieren. IR.: $\nu_{max} = 1780, 1700, 1623 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$ Ber. C 72,44 H 4,18 N 5,28% Gef. C 72,42 H 4,24 N 5,36%

Katalytische Reduktion und Ringspaltung des 2-Phenyl-4-benzyliden-isoxazolidin-3,5-dions (IV). 1,5 g IV wurden in 50 ml Tetrahydrofuran mit 0,5 g 10-proz. Palladium-Kohle unter Normaldruck bei Raumtemperatur hydriert. Nach der Aufnahme von 2 Mol-Äq. Wasserstoff innerhalb 15 Min. kam die Hydrierung zum Stillstand. Die farblose Lösung wurde filtriert, im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus 35 ml Methanol umkristallisiert. Man erhielt so 1,10 g (72%) Benzylmalonsäure-monoanilid (V) vom Smp. 186–188° (Zers.).

0,95 g Monoanilid V wurden zur Decarboxylierung 15 Min. auf 190° erhitzt. Die Umkristallisation des Kolbeninhalts aus Hexan lieferte 0,65 g (81%) β -Phenylpropionyl-anilid (VI), Smp. 97–98°, das nach Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit einem aus Anilin mit β -Phenylpropionylchlorid erhaltenen Präparat identisch war.

Ringspaltende Hydrierung des 2-Phenyl-4,4-pentamethylen-isoxazolidin-3,5-dions (37). 2,45 g **37**, gelöst in 30 ml Tetrahydrofuran, wurden in Gegenwart von 0,3 g 10-proz. Palladium-Kohle bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Nach 7 Min. war ein Mol.-Äq. Wasserstoff aufgenommen und die Hydrierung beendet. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, aus 7 ml Methanol umkristallisiert, ergab 1,4 g (57%) 1,1-Cyclohexandicarbonsäure-monoanilid vom Smp. 153–154° (Zers.).

1,0 g davon wurden zur Decarboxylierung 15 Min. auf 160° erhitzt. Das rohe Cyclohexancarbonsäure-anilid wurde aus 10 ml Methanol umkristallisiert; 0,5 g (61%) vom Smp. 146–147°. Es war nach Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit einem aus Cyclohexancarbonsäurechlorid und Anilin hergestellten Präparat identisch.

Die Analysen verdanken wir Herrn Dr. K. EDER, Laboratoire microanalytique, Ecole de Chimie, Université de Genève.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird die Synthese von Vertretern der bisher unbekanntenen Isoxazolidin-3,5-dione durch Umsetzung von Hydroxylamin oder N-monosubstituierten Hydroxylaminen mit substituierten Malonsäurechloriden beschrieben. Eine Anzahl der neuen Verbindungen wirken im Tierexperiment antiphlogistisch.

Wissenschaftliche Abteilung der
HACO AG, Gümliigen

