

Reaktionen des 4-Methoxy-3,5-dicarbomethoxy-isoxazols (v. Pechmann-Ester)

Versuche zur Herstellung methoxylierter Sulfonamido-isoxazole, 13. Mitt.¹

Von

W. Klötzer und J. Schantl

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der
Universität Innsbruck

(Eingegangen am 9. Oktober 1963)

Die Hydrazinolyse von 4-Methoxy-3,5-dicarbomethoxy-isoxazol (II) führt zu 4-Methoxy-5-carbomethoxy-isoxazol-carbonsäurehydrazid-(3) (III). Von dem durch *Curtius*-Abbau erhaltenen 3-Amino-isoxazolderivat werden Sulfanilylderivate dargestellt. Der Beweis, daß der *Curtius*-Abbau und damit auch der erste Angriff von Hydrazin an der 3-Carbomethoxygruppe erfolgt, wird durch Ozonspaltung des Isoxazolringes der 3-p-Acetaminobenzolsulfonamido-4-methoxy-isoxazol-carbonsäure-(5) (XIV) erbracht, deren Decarboxylierung zum Stammkörper sich nicht erzielen ließ. — Die alkal. Hydrolyse von 4-Methoxy-3,5-dicarbomethoxy-isoxazol (II) erfolgt ebenfalls bevorzugt in 3-Stellung. Der Beweis hiefür wird durch aufeinander folgende Partialhydrolyse in 3-Stellung, Hydrazinolyse in 5-Stellung und Rückveresterung in 3-Stellung zum zu (III) isomeren 3-Carbomethoxy-4-methoxy-isoxazol-carbonsäurehydrazid-(5) (XIX) erbracht.

Die Darstellung des von *H. v. Pechmann*² beschriebenen 4-Äthoxy-3,5-dicarbäthoxy-isoxazols wurde — vorwiegend aus analytischen Gründen — dahingehend modifiziert, daß mit Hilfe von Acetondicarbonsäuredimethylester als Ausgangsmaterial 4-Hydroxy-3,5-dicarbomethoxy-isoxazol (I) und daraus mit Diazomethan 4-Methoxy-3,5-dicarbomethoxy-isoxazol (II) hergestellt wurde (Vers. 1 und 2).

¹ 12. Mitt.: *W. Klötzer und J. Schantl*, *Mh. Chem.* **94**, 1190 (1963).

² *H. v. Pechmann*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **24**, 857 (1891).

In II sollte theoretischen Erwägungen^{3, 4, 5, 6} zufolge die Carbon-estergruppe in 3-Stellung deutlich reaktiver gegenüber nucleophilen Reagentien sein als die 5-ständige: Beim Umsatz von II mit Hydrazin erhielten wir ein Estercarbonsäurehydrazid, wofür zunächst die Struktur eines 4-Methoxy-5-carbomethoxy-isoxazol-carbonsäurehydrazids-(3) (III) angenommen wurde (Vers. 3); dafür ließ sich im folgenden ein exakter Beweis erbringen (Vers. 19): Bei der Hydrazinolyse von II entstand als Nebenprodukt in geringer Menge 4-Methoxy-isoxazoldicarbonsäuredihydrazid-(3,5) (III a).

Das Hydrazid III wurde mit HCl—NaNO₂ zu 4-Methoxy-5-carbomethoxy-isoxazol-carbonsäureazid-(3) (IV) umgesetzt (Vers. 4). Durch Umsatz des Azids IV in absol. Methanol bzw. Benzylalkohol wurden die entsprechenden Urethane (V bzw. VIII) erhalten (Vers. 5, 5 a).

Zur Freilegung der 3-Aminogruppe erwies es sich als zweckmäßig, das Methylurethan V mit 15proz. NaOH unter genauer Einhaltung der angegebenen Reaktionsbedingungen zu hydrolysieren (Vers. 6). Die dabei beobachtete NH₃-Entwicklung läßt in Konkurrenz zur gewünschten Hydrolyse der N-Carboxylgruppe einen Angriff des Hydroxylions am positionierten Ring-C-3 als Nebenreaktion vermuten.

Da in V natürlich auch die 5-Carbonestergruppe hydrolysiert wurde, resultierte 3-Amino-4-methoxy-5-carboxy-isoxazol (VI) als Hydrolysenprodukt (Vers. 6). Für die geplante Sulfanilylierung der 3-Aminogruppe war VI infolge der sehr schwach ausgeprägten Basizität (z. B. keine Salz-bildung mit 5 *n* HCl) nicht geeignet.

Trotz zahlreicher Versuche gelang eine saure Hydrolyse des Methyl- oder Benzylurethans (V bzw. VIII) unter gleichzeitiger Erhaltung der 5-Carbomethoxygruppe lediglich in sehr unbefriedigender Weise: Die nur unter schärferen Reaktionsbedingungen durchführbare saure Urethanspaltung ergab neben wenig 3-Amino-4-methoxy-5-carbomethoxy-isoxazol (VII) infolge eines weitgehenden Zerfalls des Moleküls Ammoniumsalze (Vers. 8). Eine versuchte hydrogenolytische Debenzylierung des Benzylurethans griff zugleich auch den Isoxazolring an.

Der Aminoester VII wurde vorteilhaft nur durch Veresterung der Aminosäure VI in methanol. HCl erhalten (Vers. 7). Diese Verbindung erwies sich im Gegensatz zur freien Säure VI als acylierbar.

Das rohe Produkt der Acylierung des Aminoesters VII mit p-Acetaminobenzolsulfochlorid ergab 3-p-Acetaminobenzolsulfonamido-4-meth-

³ J. D. Loudon, in E. H. Rodd, Chem. of Carbon Compounds, Vol. IV/A, 336 ff. (1957).

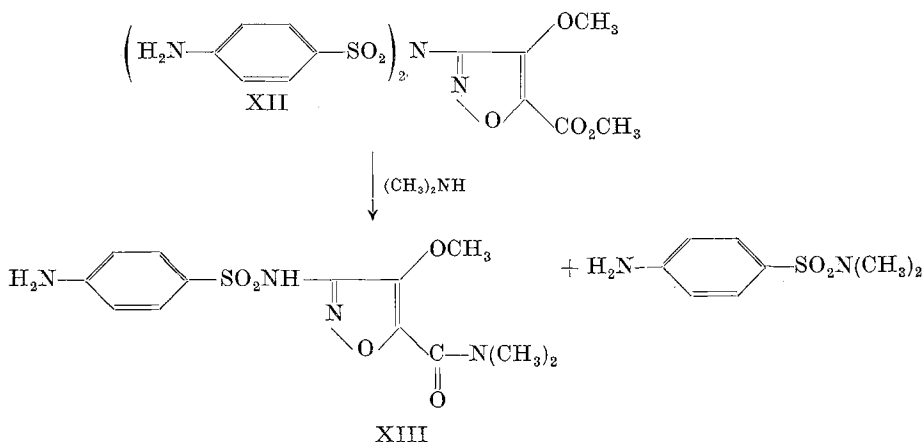
⁴ L. Claisen, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 59 (1909).

⁵ A. Quilico, Atti accad. nazl. Lincei, Rend. Classe sci. fis. mat. e nat. **15**, 357 (1953).

⁶ G. Del Re, J. Chem. Soc. [London] **1962**, 3324.

oxy-5-carbomethoxy-isoxazol (IX) und 3-(Di-p-acetaminobenzolsulfon)-imido-4-methoxy-5-carbomethoxy-isoxazol (X) (Vers. 9). Durch Kochen mit methanol. HCl konnte sowohl in IX als auch in X selektiv unter Erhaltung der 5-Carbomethoxy-gruppe die N-4-Acetylschutzgruppe entfernt werden; hierbei werden 3-Sulfanilamido-4-methoxy-5-carbomethoxy-isoxazol (XI) aus IX und 3-(Di-sulfanil)-imido-4-methoxy-5-carbomethoxy-isoxazol (XII) aus X erhalten (Vers. 10 und 11).

Die Dimethylaminolyse der Verbindungen XI und XII ergab bei 20° in wäßrigem Medium ein und dasselbe 3-Sulfanilamido-4-methoxy-isoxazol-carbonsäuredimethylamid-(5) (XIII). In XI trat dabei lediglich die Dimethylaminolyse der 5-Carbomethoxygruppe ein (Vers. 12), während in XII mit überschüssigem Dimethylamin zusätzlich die Abspaltung eines der beiden Sulfanilylreste unter Bildung von N-1-Dimethylsulfanilamid bewirkt wurde (Vers. 13).



Die Hydrolyse von XI mit *n* NaOH führte schon bei 20° zur freien Carbonsäure (XV) (Vers. 14), während es bei XII einer Reaktionstemperatur von 90° bedurfte, um unter Esterhydrolyse und Abspaltung eines der beiden Sulfanilylreste zur selben 3-Sulfanilamido-4-methoxy-isoxazol-carbonsäure-(5) (XV) zu gelangen (Vers. 15).

Die Synthese der Carbonsäure XV ließ sich auch über einen zweiten Weg, ausgehend von IX und X, realisieren: Mit *n* NaOH wurde IX bei 15—20° zur 3-p-Acetaminobenzolsulfonamido-4-methoxy-isoxazol-carbonsäure-(5) (XIV) hydrolysiert (Vers. 16); durch Lösen von X in *n* NaOH unter kurzem Erwärmen wird zusätzlich zur Hydrolyse der 5-Carbomethoxygruppe auch die Ablösung eines der beiden Acetylsulfanilylreste bewirkt, wobei ebenfalls die Carbonsäure XIV resultiert (Vers. 17). Bemerkenswerterweise bleiben bei beiden Hydrolysen die N-4-Acetylgruppen erhalten; sie werden erst durch einen gesonderten Reaktions-

gruppe in XVI konnte bestätigt werden. Das zweite Bruchstück, Oxalsäure, konnte ebenfalls eindeutig nachgewiesen werden (Vers. 19). Damit ist eine exakte Bilanz sämtlicher Ringatome und funktionellen Gruppen gegeben. Gleichzeitig ist die Anordnung der Substituenten in der hypothetisch postulierten Weise bestätigt.

Durch eine geeignete Reihenfolge von Reaktionsschritten müßte auch der Aufbau einer Verbindungsreihe möglich sein, in der die 3- und 5-ständigen Funktionen vertauscht sind:

Die partielle alkalische Hydrolyse von 4-Methoxy-3,5-dicarbomethoxy-isoxazol (II) sollte den bisherigen Ergebnissen zufolge die 4-Methoxy-5-carbomethoxy-isoxazol-carbonsäure-(3) (XVII) ergeben. Wir erhielten jedoch ein Gemisch der K-Salze einer Estercarbonsäure und der bereits beschriebenen² 4-Methoxy-isoxazol-dicarbonsäure-(3,5) (XVIII) (Vers. 20). Die Hydrazinolyse dieses K-Salzgemisches ergab eine schwierig zu reinigende Hydrazidcarbonsäure, welche mit methanol. HCl zum Hydrazid-carbonsäureester verestert wurde (Vers. 21). Diese Verbindung erwies sich als nicht identisch mit 4-Methoxy-5-carbomethoxy-isoxazol-carbonsäurehydrazid-(3) (III), sie ist vielmehr infolge ihrer analytisch belegten Isomerie zu III als 3-Carbomethoxy-4-methoxy-isoxazol-carbonsäurehydrazid-(5) (XIX) zu bezeichnen. Die IR-Spektren von III und XIX sind nicht identisch.

Damit ist die Annahme bestätigt, daß auch die partielle Hydrolyse bevorzugt an der 3-Carbomethoxygruppe in II angreift. Da jedoch trotz milder Hydrolysenbedingungen eine nachfolgende, teilweise Verseifung der 5-Carbomethoxygruppe nicht verhindert werden konnte, waren die Ausbeuten an Hydrazidester XIX gering, so daß von einem *Curtius*-Abbau in dieser Verbindungsreihe Abstand genommen wurde.

Die Methoxylbestimmung nach *Zeisel* in II, V und VII ergab trotz stimmender C, H- bzw. N-Werte stets einen zu niedrigen Methoxylgehalt. Die weiteren Umsetzungen der entsprechenden Verbindungen zeigten jedoch, daß es sich um eine analytische Anomalie handeln muß.

Die Anregung zu dieser Arbeit verdanken wir Herrn Prof. Dr. *H. Bretschneider*.

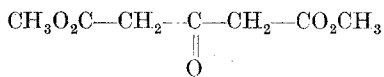
Ferner danken wir der Firma Hoffmann-La Roche A.G., Basel, für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

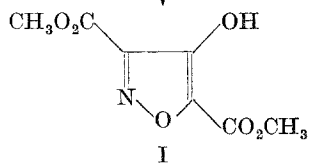
*Versuch 1: 4-Hydroxy-3,5-dicarbomethoxy-isoxazol (I)*²

135 g Acetondicarbonsäure-dimethylester⁹, 296 g Isoamylnitrit und 300 ml Petroläther werden unter Rühren mit 9 ml äther. HCl versetzt (Entwicklung nitroser Gase). Nach 3stdg. Rühren läßt man 12 Std. stehen. Die Kristalle

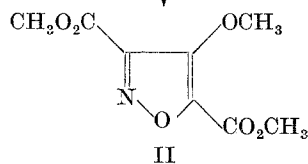
⁹ In Analogie zu Org. Synth., Coll. Vol. I, 232 (1932).



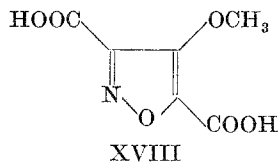
(Versuch 1)



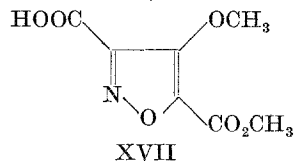
(2)



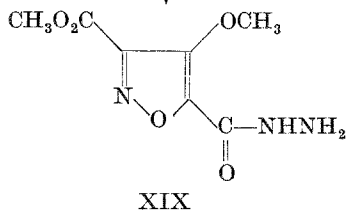
(20)



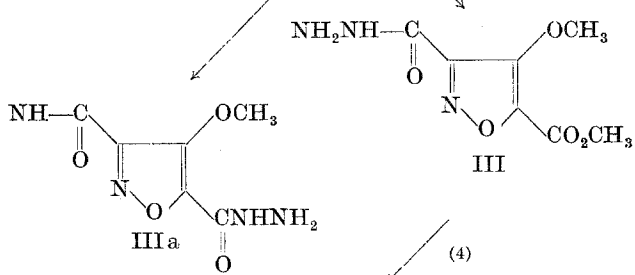
+



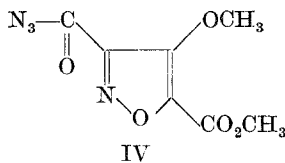
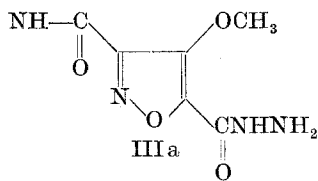
(21)



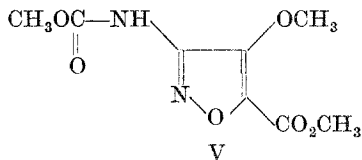
(3)



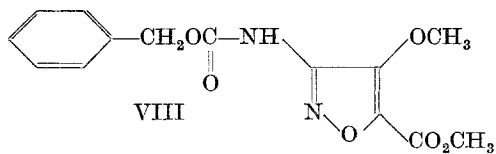
(4)



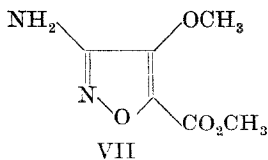
(5)



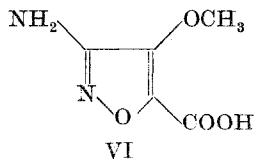
(5 a)

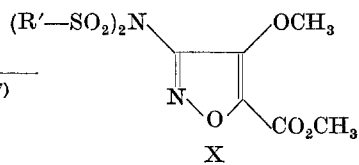
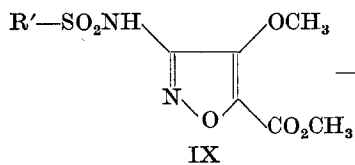
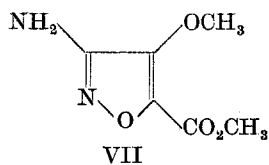


(8)



(7)



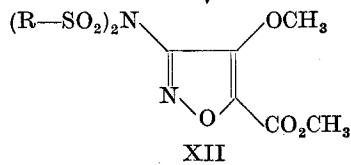
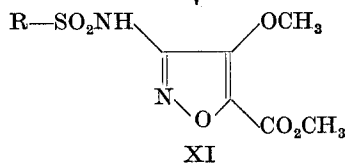
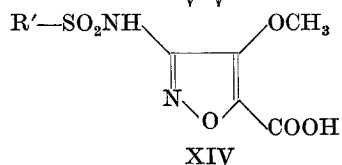


(16)

(17)

(10)

(11)



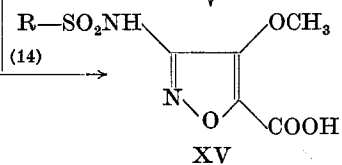
(18)

(14)

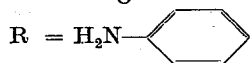
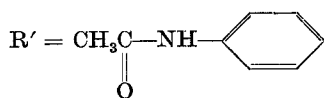
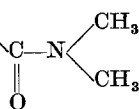
(15)

(12)

(13)



XIII



werden abgesaugt und mit Petroläther gewaschen. Aus H_2O farblose Kristallnadeln (120 g = 77% d. Th.), die nach Umlösen aus 50proz. Alkohol bei 157—158° schmelzen. I ist löslich in NaHCO_3 -Lösung; eine wäßrig-alkohol. Lösung gibt mit FeCl_3 -Lösung Rotfärbung.

$\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_6$ (201,14). Ber. N 6,96. Gef. N 7,06.

Versuch 2: 4-Methoxy-3,5-dicarbomethoxyisoxazol (II)

Zu einer Suspension von 65 g I in 200 ml CH_2Cl_2 wird unter Rühren und Kühlen eine destillierte, eiskalte Lösung von ca. 15 g CH_2N_2 in 400 ml Äther zufließen gelassen; die Zuflußgeschwindigkeit soll derart sein, daß die Diazomethanolösung immer bei 10—15° in das Reaktionsgemisch eintropft. Zunächst tritt fast völlige Lösung ein, durch die relative Zunahme der Äthermenge fällt das Reaktionsprodukt (II) zum Teil aus. II wird abfiltriert; das Filtrat wird zur Abtrennung von I mit einer gesätt. Lösung von NaHCO_3 2mal, mit H_2O einmal geschüttelt, getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert und ergibt zusammen mit dem bereits angefallenen reinen Produkt 65 g II (94%), Schmp. 96—100°.

Zur Analyse wird aus Wasser umgelöst.

$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_6$ (215,16). Ber. C 44,65, H 4,22, N 6,51, OCH_3 43,27.
Gef. C 44,77, H 4,14, N 6,63, OCH_3 40,49.

Mit FeCl_3 gibt II keine Reaktion, in 2 n NaOH ist II unter allmählicher Verseifung bereits bei 15° langsam löslich.

Versuch 3: 4-Methoxy-5-carbomethoxy-isoxazol-carbonsäurehydrazid-(3) (III)

36 g trockenes II werden in 200 ml siedendem absol. Äthanol gelöst und so weit abgekühlt, daß keine Kristallisation eintritt (ca. 70°). Sodann wird in einer Rückflußapparatur schnell eine Lösung von 8 g wasserfreiem Hydrazin in 200 ml absol. Äthanol zugegeben und umgeschüttelt. Dabei tritt stark exotherme Reaktion unter Kristallisation von III ein. Nach Abklingen der Reaktion wird abgekühlt, die Kristalle werden abfiltriert, mit Äther gewaschen und getrocknet.

Das Rohprodukt (36 g) wird in HCl (156 ml 2 n HCl) bei 0° digeriert, wobei sich das Hydrazid (III) löst. Von unlöslichem II wird abfiltriert. Aus dem Filtrat kann durch Zugabe einer Lösung von 25 g K_2CO_3 in 80 ml H_2O reines III ausgefällt werden. Ausb. 30 g (83%).

Nach Umkristallisation aus 60proz. Äthanol ist III analysenrein und schmilzt bei 166—170° unter Zersetzung (positive Tollensreaktion).

$\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_5$ (215,16). Ber. CH_3O 28,85. Gef. CH_3O 28,76.

Aus der Mutterlauge nach der Fällung von III mit K_2CO_3 kristallisieren nach mehrtägigem Stehen 1,5 g einer zweiten Verbindung (III a). Aus 50proz. Äthanol umkristallisiert, schmilzt sie bei 188—192° u. Zers. (positive Tollensreaktion). Nach der Analyse ist III a das 4-Methoxy-isoxazol-3,5-dicarbonsäurehydrazid.

$\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_4$ (215,17). Ber. N 32,55. Gef. N 32,57.

Versuch 4: 4-Methoxy-5-carbomethoxy-isoxazol-carbonsäureazid-(3) (IV)

6,45 g III werden bei 0° in verd. HCl (85 ml 1 n HCl) gelöst. Unter Rühren und Eiskühlen läßt man eine eiskalte Lösung von 2,4 g NaNO_2 in 20 ml H_2O während ca. 10 Min. zufließen, wobei IV ausfällt. Dann wird

noch 15 Min. bei 0° weitergerührt. Das Reaktionsprodukt wird abfiltriert, mit etwas Eiswasser gewaschen und in 30 ml CH_2Cl_2 gelöst. Von der wäßrigen Phase wird abgetrennt und die organische Schicht getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels bei 20—30° im Vak. wird der Rückstand im Exsikkator über KOH getrocknet. Ausb. 5,8 g (85%).

Zur Analyse wurde IV aus Methylenchlorid—Petroläther umgefällt: Zersp. 85—86°.

$\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_5$ (226,15). Ber. CH_3O 27,44. Gef. CH_3O 27,25.

Versuch 5: 3-Carbomethoxyamino-4-methoxy-5-carbomethoxyisoxazol (V)

27 g IV werden mit 65 ml absol. Methanol 7 Stdn. am Wasserbad rückflußgekocht. Das Lösungsmittel wird hierauf im Vak. abgezogen und der sirupöse Rückstand mit 60 ml H_2O angerieben; das kristallisierte Methylurethan V wird abfiltriert, mit H_2O gewaschen und aus H_2O —Methanol (5:2) umkristallisiert: 21 g (76%).

Zur Analyse wurde V 2mal aus Äther—Petroläther umgelöst. Schmp. 112—116°.

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_6$ (230,18). Ber. C 41,74, H 4,38, CH_3O 40,44.
Gef. C 41,82, H 4,39, CH_3O 39,50.

Versuch 5 a: 3-Carbobenzoxyamino-4-methoxy-5-carbomethoxyisoxazol (VIII)

3 g Säureazid IV werden in 40 ml absol. Benzol gelöst, 3 ml Benzylalkohol zugegeben und auf dem Wasserbad 2½ Stdn. auf 60—70° erwärmt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand aus 50proz. Äthanol umgelöst, 3,8 g (97%) Benzylurethan VIII.

Nach Umkristallisation aus 50proz. Äthanol schmilzt VIII bei 104—105°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ (306,27). Ber. N 9,15. Gef. N 9,35.

Versuch 6: 3-Amino-4-methoxy-isoxazol-carbonsäure-(5) (VI)

5 g V werden mit 2,6 g NaOH in 17,4 ml H_2O versetzt. Dann wird die Lösung am Wasserbad (90° Innentemp.) erwärmt (NH_3 -Entwicklung!). Nach 2 Stdn. wird abgekühlt, filtriert und mit konz. HCl unter Kühlung auf pH 2 eingestellt. Nach 1 Stde. bei 0° wird VI abfiltriert und getrocknet; 2,4 g (70%).

VI zeigt Eigenschaften einer starken Säure (pH einer wäßrigen Lösung ist 2), während eine Basizität der Aminogruppe nicht feststellbar ist, wie z. B. aus der fast gänzlichen Unlöslichkeit von VI in 5 n HCl hervorgeht. Weiters sind auch eine Diazotierung und Kupplung nicht durchführbar, und mit Ehrlichs Reagens wird keine Färbung beobachtet.

Zur Analyse wurde aus H_2O umkristallisiert: Ab 190° färben sich die Kristalle unter dem Mikroskop dunkel und zersetzen sich dann zwischen 200—210°, je nach Heizgeschwindigkeit.

$\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_4$ (158,11). Ber. C 37,98, H 3,82, N 17,72, CH_3O 19,67.
Gef. C 37,93, H 3,82, N 17,58, CH_3O 19,45.

Versuch 7: 3-Amino-4-methoxy-5-carbomethoxy-isoxazol (VII)

15 g trockenes VI werden mit 60 ml absol. Methanol, worin 12 g trockenes HCl-Gas gelöst sind, 7 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit 50 ml H_2O angerieben und mit CH_2Cl_2 aufgenommen. Die organische Phase wird 2mal mit NaHCO_3 -

Lösung geschüttelt, dann mit H_2O gewaschen und getrocknet. Nach Eindampfen verbleiben 14,5 g VII (89%).

VII ist in 5 *n* HCl etwas löslich und läßt sich auch in ein Diazoniumsalz überführen, welches durch Kupplung mit β -Naphthol einen roten Farbstoff gibt. Unter Verseifung der Estergruppe ist VII bereits bei 15° allmählich in 2 *n* NaOH löslich, beim Erwärmen einer derartigen Lösung auf dem Wasserbad tritt NH_3 -Entwicklung auf.

Zur Analyse wurde aus Benzol umgelöst. Schmp. 106—108°.

$\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$ (172,14). Ber. C 41,86, H 4,68, N 16,28, OCH_3 36,04.
Gef. C 42,05, H 4,88, N 16,28, OCH_3 34,96.

*Versuch 8: Verseifung von VIII mit HBr—Eisessig*¹⁰

1,2 g VIII werden mit 2 ml HBr—Eisessig (bei 10° gesättigt) bei 15—20° versetzt, wobei CO_2 -Entwicklung auftritt. Nach etwa 2 Stdn. wird bei 50° im Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird mit NaHCO_3 -Lösung alkalisiert und mit Essigester ausgeschüttelt. Aus der wäßrigen Phase kann durch Ansäuern mit konz. HCl kein organisches Reaktionsprodukt isoliert werden, während aus der organischen Phase 0,25 g 3-Amino-4-methoxy-5-carbomethoxyisoxazol VII (36%) gewonnen werden.

Bei niedrigerer Reaktionstemp. und geringeren Konzentrationen von HBr in Eisessig trat keine merkbare Reaktion ein, während bei einer Reaktionstemp. von 100° nur NH_4Br isoliert werden konnte.

Versuch 9: 3-p-Acetaminobenzolsulfonamido-4-methoxy-5-carbomethoxy-isoxazol (IX) und 3-(Di-p-acetaminobenzolsulfon)-imido-4-methoxy-5-carbomethoxy-isoxazol (X)

Die Lösung von 5,1 g VII in 24 ml absol. Pyridin wird auf 0° abgekühlt und mit 7,7 g p-Acetaminobenzolsulfochlorid versetzt. Der Reaktionsansatz wird bei 10—15° 12 Stdn. stehengelassen. Nach 20 Min. Erwärmen auf dem Wasserbad werden nach dem Erkalten 50 ml H_2O zugegeben; zur Entfernung von Pyridin wird die so erhaltene wäßrige Lösung bei 40° am Rotationsverdampfer auf die Hälfte des Volumens eingeeengt, wobei Kristallisation eintritt. Nach Versetzen mit 50 ml H_2O wird filtriert. Im Filtrat fällt beim Ansäuern mit 5 *n* HCl ein zunächst harziges Produkt aus, welches durch Anreiben kristallisiert. Aus der Mutterlauge läßt sich nach Zurückstumpfen mit Natriumacetat durch Ausschütteln mit CH_2Cl_2 0,9 g VII zurückgewinnen.

Die vereinigten Fällungen, bestehend aus Mono- (IX) und Bissulfonylprodukt (X), werden mit 30 ml gesätt. NaHCO_3 -Lösung digeriert; von unlöslichem X wird abfiltriert. Dieser Vorgang wird 3mal wiederholt. Aus den vereinigten bicarbonatalkalischen Filtraten wird durch Ansäuern mit 5 *n* HCl IX isoliert: 5,9 g (51%). Der unlösliche Rückstand (X) beträgt 3,5 g (21%).

Die Ausbeuteverhältnisse von IX zu X variieren jedoch trotz fast gleichbleibender Reaktionsbedingungen zwischen 25 bis 51% IX und 43 bis 21% X.

Zur Analyse wurde IX aus 50proz. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 193—196° (Kristallwasser ab bei 110—140°, Umwandlung bei 171—175°).

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_7\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (387,36). Ber. N 10,85, S 8,28, CH_3O 16,02.
Gef. N 11,00, S 8,37, CH_3O 15,82.

¹⁰ D. Ben Ishai und A. Berger, J. org. Chem. 17, 1564 (1952).

Das Bissulfonylderivat X wird aus 80proz. Essigsäure umkristallisiert, wobei aus 3,5 g Rohprodukt 2,9 g reines X erhalten werden.

Zur Analyse wurde nochmals aus 80proz. Essigsäure umkristallisiert: Schmp. 230—231°.

$C_{22}H_{22}N_4O_{10}S_2$ (566,55). Ber. CH_3O 10,96. Gef. CH_3O 11,09.

Versuch 10: 3-Sulfanilamido-4-methoxy-5-carbomethoxy-isoxazol (XI)

7,7 g IX werden in methanol. HCl (7,7 g HCl in 100 ml absol. Methanol) 7 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vak. wird der Rückstand mit 30 ml H_2O versetzt und mit Na-Acetat abgestumpft. Das hierbei ausfallende XI wird filtriert und getrocknet: 6,2 g (95%). Es wird durch Umkristallisation aus 50proz. Äthanol XI gereinigt.

In 2n HCl und $NaHCO_3$ -Lösung ist XI leicht löslich. Durch Diazotieren einer salzsauren Lösung und Kupplung mit β -Naphthol wird ein roter Farbstoff gebildet.

Zur Analyse wird XI zunächst in 2n HCl gelöst und durch Neutralisieren wieder ausgefällt. Daraufhin wird 2mal aus 50proz. Äthanol umkristallisiert: Schmp. 179—182°.

$C_{12}H_{13}N_3O_6S$ (327,30). Ber. CH_3O 18,96. Gef. CH_3O 18,77.

Versuch 11: 3-(Di-sulfanil)-imido-4-methoxy-5-carbomethoxy-isoxazol (XII)

16,9 g X werden in 200 ml absol. Methanol, welches 17 g trockenes HCl-Gas enthält, am Rückfluß erhitzt. Nach 4 Stdn. wird das Lösungsmittel im Vak. abgezogen, der Rückstand mit 70 ml H_2O versetzt und mit gesätt. $NaHCO_3$ -Lösung neutralisiert. Das dabei ausfallende XII wird abfiltriert und getrocknet: 12,8 g Rohprodukt, welches aus 80proz. Äthanol umkristallisiert wird. Hierbei werden 8,2 g und durch Zugabe von H_2O zur Mutterlauge weitere 2,1 g XII gewonnen (72%).

In 5n HCl ist XII löslich und bildet nach Diazotierung mit β -Naphthol ein rotes Kupplungsprodukt.

Zur Analyse wurde nochmals aus 80proz. Äthanol umkristallisiert: Schmp. 203—206°.

$C_{18}H_{18}N_4O_8S_2$ (482,47). Ber. CH_3O 12,86. Gef. CH_3O 12,86.

Versuch 12: 3-Sulfanilamido-4-methoxy-isoxazol-5-carbonsäuredimethylamid (XIII) aus XI

6,8 g XI werden in 37 ml 33proz. wäbr. Dimethylaminlösung gelöst und über Nacht stehengelassen. Das überschüssige Dimethylamin wird im Vak. bei 50° entfernt und der Rückstand mit 5n HCl angesäuert (pH 1—1,5). Hierbei bildet sich zuerst ein harziges Produkt, welches sich durch Anreiben und Kühlen nach einiger Zeit zur Kristallisation bringen läßt (genaue Einstellung des pH-Wertes ist essentiell!). Das Dimethylamid (XIII) wird abfiltriert und aus Essigester umkristallisiert: 5,3 g (75%).

XIII ist in 2n HCl und $NaHCO_3$ -Lösung löslich. Durch Diazotieren und Kupplung mit β -Naphthol wird ein roter Farbstoff erhalten.

Zur Analyse wurde XIII nochmals aus Essigester umkristallisiert: Schmp. 135—137°.

$C_{13}H_{16}N_4O_5S$ (340,35). Ber. C 45,87, H 4,74, N 16,46, S 9,42, CH_3O 9,12. Gef. C 46,07, H 4,80, N 16,28, S 9,34, CH_3O 9,00.

Versuch 13: 3-Sulfanilamido-4-methoxy-isoxazol-5-carbonsäuredimethylamid (XIII) aus XII

6,4 g XII werden mit 80 ml 33proz. wäßr. Dimethylamin versetzt und über Nacht stehengelassen. Vom gebildeten Sulfanilsäuredimethylamid wird abfiltriert (2,4 g d. s. 90%; Schmp. 170—172°). Das Filtrat wird mit 5*n* HCl angesäuert (pH 1—1,5), wobei sich zunächst ein Harz bildet; dieses wird im Überschuß HCl gelöst. Durch vorsichtiges Abstumpfen mit Natriumacetat auf pH 1—1,5 wird XIII ausgefällt und durch Stehenlassen in der Kälte zur Kristallisation gebracht. 4 g Rohprodukt werden je einmal aus H₂O und aus Essigester umkristallisiert. 1,9 g XIII (42%); Schmp. 130 bis 134°. Die Mischprobe mit XIII aus Vers. 12 ergab Identität.

Versuch 14: 3-Sulfanilamido-4-methoxy-isoxazol-5-carbonsäure (XV) aus XI

4,2 g XI werden in 39 ml *n* NaOH gelöst. Die gelbe Lösung wird filtriert; mit 5*n* HCl wird pH 1—1,5 eingestellt und die hiebei auskristallisierende Carbonsäure (XV) isoliert: 2,8 g (70%).

XV ist in 2*n* HCl und gesätt. NaHCO₃-Lösung leicht löslich, läßt sich diazotieren und gibt dann mit β-Naphthol einen roten Farbstoff.

Zur Analyse wird XV nochmals aus H₂O umkristallisiert: Schmp. 157 bis 160°.

C₁₁H₁₁N₃O₆S (313,28). Ber. C 42,17, H 3,54, N 13,41, S 10,24, CH₃O 9,91.
Gef. C 42,16, H 3,71, N 13,43, S 10,23, CH₃O 9,76.

Versuch 15: 3-Sulfanilamido-4-methoxy-isoxazol-carbonsäure (XV) aus XII

2 g XII werden nach Zusatz von 21 ml *n* NaOH (5 Äquiv.) auf dem Wasserbad gelöst und dann noch weitere 10 Min. dort belassen. Die Lösung wird filtriert und mit 5*n* HCl angesäuert (pH 1—1,5). XV wird abfiltriert: 1 g (77%); Schmp. 154—157°. Die Mischprobe mit XV aus Vers. 14 ergab Identität.

Aus der Mutterlauge kann durch Abstumpfen mit Natriumacetat Sulfanilsäure isoliert werden.

Versuch 16: 3-p-Acetaminobenzolsulfonamido-4-methoxy-isoxazol-carbonsäure (5) (XIV) aus IX

1,15 g IX werden mit 9 ml *n* NaOH versetzt und die hiebei entstandene gelbe Lösung 12 Stdn. stehengelassen. Beim Ansäuern mit 5*n* HCl fällt bei pH 1—2 die freie Carbonsäure (XIV) aus; aus H₂O umkristallisiert: 0,7 g (66%).

Zur Analyse wurde 2mal aus H₂O—Äthanol (3:1) und einmal aus H₂O umkristallisiert: Zersp. 225—227°.

C₁₃H₁₃N₃O₇S (355,31). Ber. S 9,02, CH₃O 8,73.
Gef. S 8,89, CH₃O 8,65.

Versuch 17: 3-p-Acetaminobenzolsulfonamido-4-methoxy-isoxazol-carbonsäure (5) (XIV) aus X

5 g X werden mit 20 ml 2*n* NaOH und 2 ml Methanol versetzt und auf dem Wasserbad bis zur vollständigen Lösung erwärmt (ca. 5 Min.). Hierauf wird die gelbe Lösung gekühlt, filtriert und mit 5*n* HCl angesäuert. Bei

pH 1—2 fällt XIV aus: 2,3 g. Durch Umkristallisation aus H₂O werden 1,7 g (54%) erhalten. Zersp. ab 220°. Die Identität mit XIV aus Vers. 16 ist durch Mischschmelzprobe bestätigt.

Versuch 18: 3-Sulfanilamido-4-methoxy-isoxazol-carbonsäure-(5) (XV) aus XIV

500 mg XIV werden mit 6 ml H₂O und 1,5 ml konz. HCl 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach ca. 45 Min. ist alles in Lösung gegangen. Durch Abkühlung und Abstumpfung des pH-Wertes auf 1—1,5 kristallisiert XV: 300 mg (68%); Schmp. 154—157°. Identität mit XV aus Vers. 14 und 15 ist durch depressionslosen Mischschmelzpunkt bestätigt.

Versuch 19: Ozonolyse von 3-p-Acetaminobenzolsulfonamido-4-methoxy-isoxazol-carbonsäure-(5) (XIV)

In eine Lösung von 700 mg XIV in 30 ml Essigester und 30 ml absol. Methanol werden bei —20° 130 mg Ozon eingeleitet. Davon wurden 104 mg tatsächlich verbraucht (ber.: 96 mg).

Nach Beendigung der O₃-Zufuhr wird die Lösung des Ozonides mit 100 mg 10proz. Pd—C-Katalysator versetzt und hydriert, wobei 100 ml H₂ aufgenommen werden (ber.: 99 ml H₂). Dann wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel bei 25° (10—15 mm) entfernt. Der kristallisierte Rückstand wird mit 20 ml kaltem H₂O digeriert und abfiltriert: 500 mg XVI (85%).

Eine alkal. Lösung von XVI zeigt beim Erwärmen (ab 40°) deutliche NH₃-Entwicklung.

XVI ist weder in gesättigter NaHCO₃-Lösung noch in 2*n* HCl löslich.

Zur Analyse wird XVI 3mal aus H₂O und 2mal aus Dioxan—Benzol (1:2) umgelöst. Zersp. 214—217°.

C₁₁H₁₃N₃O₅S (299,29). Ber. C 44,14, H 4,38, N 14,04, S 10,71, CH₃O 10,37. Gef. C 44,31, H 4,42, N 14,01, S 10,61, CH₃O 10,43.

Das wäßrige Filtrat von XVI wird unter 30° zur Trockene gebracht.

Eine Probe des Trockenrestes gibt in ammoniakal. Lösung mit CaCl₂ Calciumoxalat (Nachweis mit KMnO₄—H₂SO₄).

Die Hauptmenge des Trockenrückstandes wird in 20 ml absol. Methanol aufgenommen und mit einer äther. Diazomethanolösung versetzt, bis keine N₂-Entwicklung mehr zu beobachten ist. Hierauf wird bei 30° vom Lösungsmittel befreit: Der Rückstand, aus Methanol umkristallisiert, schmilzt bei 50—52° und gibt mit Oxalsäuredimethylester keine Depression.

Eine Probe des Methylesters gibt mit Benzylamin (bei 20°) Oxalsäurebisbenzylamid vom Schmp. 221—223°.

Versuch 20: 3-Carboxy-4-methoxy-5-carbomethoxy-isoxazol (XVII) und 4-Methoxy-3,5-dicarboxy-isoxazol (XVIII)

4,3 g 4-Methoxy-3,5-dicarbomethoxy-isoxazol (II) werden in 65 ml warmem Methanol gelöst. Dazu werden bei 50° 10 ml einer 1,6*n* methanol. KOH (0,8 Äquiv.) tropfenweise unter Rühren gegeben. Darauf wird die Lösung bei 30—40° im Vak. auf 1/3 eingengt. Das ausgefallene K-Salz wird abfiltriert, mit wenig Methanol gewaschen und mehrmals mit CH₂Cl₂ digeriert. Es verbleiben 3,2 g K-Salz von 3-Carboxy-4-methoxy-5-carbomethoxy-isoxazol (XVII), welches durch das K-Salz von 4-Methoxy-3,5-dicarboxy-isoxazol (XVIII) verunreinigt ist.

Versuch 21: 3-Carbomethoxy-4-methoxy-isoxazol-carbonsäurehydrazid-(5) (XIX)

3,9 g des K-Salzes aus Vers. 20 werden in 140 ml sied. absol. Methanol gelöst und mit einer Lösung von 0,65 g wasserfr. $\text{NH}_2 \cdot \text{NH}_2$ in ca. 10 ml absol. Methanol versetzt. Nach 5 Min. Rückflußkochen wird das Lösungsmittel im Vak. abgezogen. Der Trockenrückstand wird in 10 ml H_2O gelöst und mit 5*n* HCl angesäuert. Die stark saure Lösung wird 5mal mit Äther ausgezogen. Die wäßrige Phase wurde mit 2*n* NaOH neutralisiert, worauf 1,6 g rohe Hydrazidcarbonsäure kristallisierten.

Das gut getrocknete Rohprodukt wird mit methanol. HCl (1,2 g HCl in 40 ml absol. Methanol) versetzt und 2 Stdn. am Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit 5 ml H_2O aufgenommen und mit 5*n* HCl angesäuert (pH 1). Von unlöslichen Verunreinigungen wird abfiltriert und das Filtrat mit NaHCO_3 neutralisiert, wobei 3-Carbomethoxy-4-methoxy-isoxazol-carbonsäurehydrazid-(5) (XIX) kristallisiert: 1,2 g (70%).

Zur Analyse wird XIX 2mal aus 50proz. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 189—192° u. Zersp. (*Tollens*reaktion positiv).

$\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_5$ (215,16). Ber. N 19,52, CH_3O 28,85.

Gef. N 19,30, CH_3O 28,63.

Ein Mischschmelzpunkt von XIX mit der dazu isomeren Verbindung III (Schmp. 166—170°, aus Vers. 3) gibt auf Grund von Isomorphie keine Depression¹¹. Die IR-Spektren sind aber eindeutig verschieden.

¹¹ Der Schmelzpunktsvergleich wurde in Pharmakognostischem Institut der Universität Innsbruck von Frau Prof. Dr. M. Kuhnert durchgeführt.