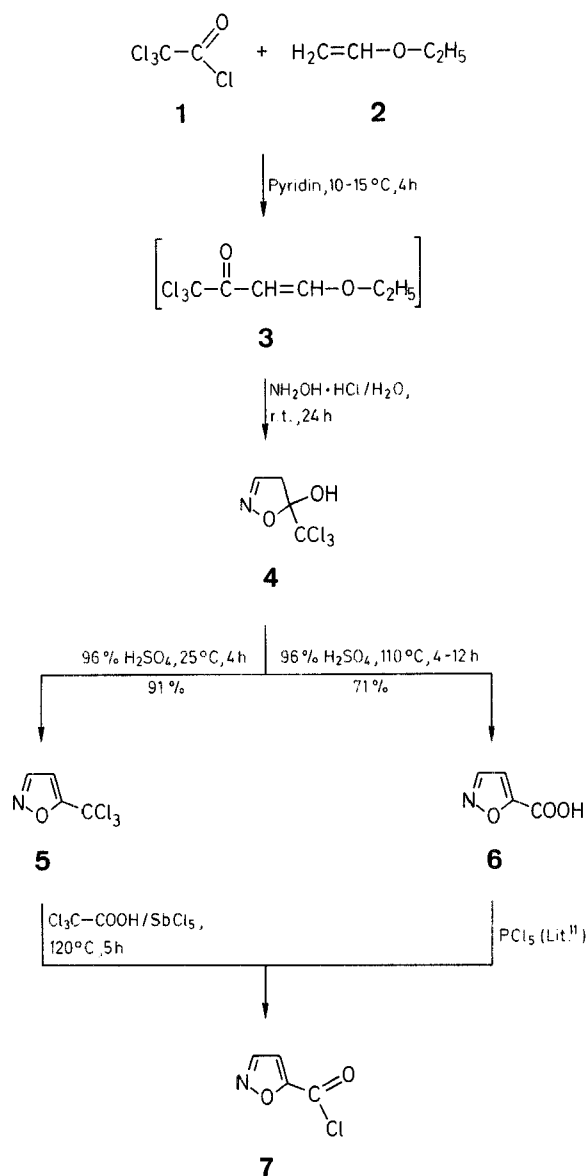




Eine einfache Synthese von Isoxazol-5-carbonsäure

Wolfgang SPIEGLER*, Norbert GÖTZ

Hauptlaboratorium der BASF Aktiengesellschaft, D-6700 Ludwigshafen/Rhein, Bundesrepublik Deutschland

A Simple Synthesis of Isoxazole-5-carboxylic Acid

Isoxazole-5-carboxylic acid is prepared from trichloroacetyl chloride, ethyl vinyl ether, and hydroxylamine. The intermediates 5-hydroxy-5-trichloromethyl-2-isoxazoline and 5-trichloromethylisoxazole can be isolated. The reaction of 5-trichloromethylisoxazole with trichloroacetic acid leads to isoxazole-5-carboxylic acid chloride and trichloroacetyl chloride.

Isoxazol-5-carbonsäure (6, 5-Carboxy-1,2-oxazol) ist ein Zwischenprodukt bei der Herstellung fungizider Alaninester¹. Es wurde bisher durch Einwirkung von Acetylen auf Salpetersäure² und durch Seitenketten-Oxidation 5-substituierter Isoxazole erhalten³. Die 1,3-dipolare Cycloaddition von Knallsäure an Methyl-propynoat führt zum Methyl-ester von 6⁴.

Die genannten Reaktionen sind für präparative Zwecke jedoch unbrauchbar, weil entweder die Ausgangsstoffe schwer zugänglich sind oder mit explosiven Verbindungen gearbeitet werden muß und im Cyclisierungsschritt Isomeren-Gemische erhalten werden. Wir beschreiben im folgenden einen einfachen Zugang zur Säure 6 und ihren Derivaten 5 und 7 ausgehend von Trichloroacetyl-chlorid (1), Ethylvinyl-ether (2) und Hydroxylamin⁵.

Schlüsselreaktion ist die mit hoher Regioselektivität verlaufende Cyclokondensation der Zwischenstufe 3⁶ mit Hydroxylamin zum Hydroxyisoxazolin 4⁷. Verbindung 3 wird nach Lit.⁸ aus Trichloroacetyl-chlorid (1) und Ethylvinyl-ether (2) erhalten. Durch Zusatz einer Base, wie z. B. Pyridin,

erreichten wir eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit und eine vollständige Acylierung mit nur einem Äquivalent 2. Eine Isolierung von 3 ist nicht notwendig. Vielmehr fällt 4 nach Zugabe einer wäßrigen Lösung von Hydroxylamin-chlorid zum Reaktionsgemisch in hoher Ausbeute an⁹. Die Dehydratisierung zu 5 erfolgt bereits beim Lösen von 4 in Schwefelsäure. Erwärmen auf 110 °C ergibt unter zusätzlicher Hydrolyse der Trichlormethyl-Gruppe die Carbonsäure 6¹⁰. Das Säurechlorid 7 kann außer über 6¹¹ auch durch partielle Hydrolyse oder besonders vorteilhaft durch Acidolyse von 5 mit Trichloroessigsäure unter Freisetzung von 1 gewonnen werden⁵.

Isoxazol-5-carbonsäure (6, 5-Carboxy-1,2-oxazol) bzw. 5-Trichloromethylisoxazol (5):

5-Hydroxy-5-trichloromethyl-4,5-dihydroisoxazol (4): Zu einem gerührten Gemisch von Trichloroacetyl-chlorid (1; 182 g, 1 mol) und Pyridin (79 g, 1 mol) läßt man bei 10–15 °C Ethylvinyl-ether (2; 72 g, 1 mol) tropfen. Man rührt das Gemisch 4 h bei 10–15 °C und gibt dann eine Lösung von Hydroxylamin-hydrochlorid (69.5 g, 1 mol) in Wasser (100 ml) zu. Dieses Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser (200 ml) versetzt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und 30 min nachgesaugt. Das so erhaltene Rohprodukt 4 enthält ~ 20% Wasser; es wird in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung

eingesetzt. Zur Reinherstellung von **4** wird das Rohprodukt mit Dichloromethan gewaschen und im Vakuum bei 50 °C getrocknet; Ausbeute: 188 g (92 %); F: 143–144 °C (Lit.⁷, F: 143–144 °C).

I. R. (KBr): $\nu = 3143, 3083, 1624, 1297, 1226, 906, 846, 831, 798 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-N.M.R. (DMSO-*d*₆/TMS_{int}): $\delta = 3.22, 3.62$ (AB, CH₂—CH₂, *J* = 19.6 Hz); 7.42 (s, N=CH); 8.22 ppm (s, OH).

Isoxazol-5-carbonsäure (6): Das Rohprodukt **4** (225 g) wird in 96%iger Schwefelsäure (80 ml) gelöst und diese Lösung bis zum Ende der HCl-Entwicklung (Reaktionszeit je nach H₂O-Gehalt von **4**: 4–12 h) bei 110 °C gehalten. Nach dem Abkühlen gießt man das Gemisch auf Eiswasser (1200 ml), extrahiert mit Ethyl-acetat (1000 ml), trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und destilliert das Solvens ab. Der Rückstand wird mit Dichloromethan verrührt, abgesaugt und im Vakuum bei 50 °C getrocknet; Ausbeute: 80 g (71 %); F: 144 °C (Lit.³, F: 144–149 °C).

5-Trichloromethylisoxazol (5): Das Rohprodukt **4** (225 g) wird in 96%iger Schwefelsäure (200 ml) 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Gemisch auf Eiswasser (1200 ml) gegossen, das entstehende Gemisch mit Dichloromethan (1000 ml) extrahiert, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und destilliert; Ausbeute: 170 g (91 %); Kp: 98 °C/40 mbar; F: 24–26 °C.

C₄H₂Cl₃NO ber. C 25.8 H 1.1 N 7.5 Cl 57.0
(106.4) gef. 26.1 1.3 7.6 57.1

I. R. (kapillar): $\nu = 3130, 1582, 1460, 1332, 1232, 1230, 1188, 1030, 1005, 918, 900 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-N.M.R. (CDCl₃/TMS_{int}): $\delta = 6.60$ (d); 8.24 ppm (d).

5-Chlorocarbonylisoxazol (7):

Zu einem Gemisch von 5-Trichloromethylisoxazol (**5**; 93 g) und Antimon(V)-chlorid (4.5 g) läßt man innerhalb 3 h bei 120 °C unter Rühren Trichloroessigsäure (82 g) aus einem auf 60 °C geheizten Tropftrichter zutropfen. Anschließend rührt man das Gemisch noch 2 h bei 120 °C. Während der Umsetzung destilliert man bei 250 mbar insgesamt 78 g Trichloroacetyl-chlorid (**1**) ab. Anschließend wird die Vorlage gewechselt und auf –20 °C gekühlt. Dann destilliert man bei 20 torr ein Gemisch aus **1** und **7** ab, das nach fraktionierender Destillation 9 g **1** und 50 g (77 %) **7** ergibt; Kp von **7**: 74–76 °C/20 mbar (Lit.¹⁰, Kp: 82–84 °C/30 torr).

I. R. (kapillar): $\nu = 3165, 1765, 1579, 1337, 1233, 1033, 1007, 916, 824, 710 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-N.M.R. (CDCl₃/TMS_{int}): $\delta = 7.14$ (d); 8.36 ppm (d).

Eingang: 26. März 1985

¹ Zeeh, B., Ammermann, E., Theobald, B., Pommer, E. H., *German Patent (DOS)* 2 940 189 (1981), BASF; *C. A.* **1981**, 95, 62168.

Rentzea, C., Zeeh, B., Pommer, E. H., *German Patent (DOS)* 2 948 704 (1981), BASF; *C. A.* **1981**, 95, 132556.

² Quilico, A., Freri, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1929**, 59, 920.

³ Quilico, A., Speroni, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1939**, 69, 508; **1940**, 70, 779.

Quilico, A., Panizzi, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1942**, 72, 155, 458.

Mina, G. A., Rateb, L., Soliman, G. *J. Chem. Soc.* **1962**, 4234.

Bertini, V., DeMunno, A., Pelosi, P., Pino, P. *J. Heterocyclic Chem.* **1968**, 621.

⁴ Huisgen, R., Christl, M. *Chem. Ber.* **1973**, 106, 3291.

Wentrup, C., Gerecht, B., Briel, H. *Angew. Chem.* **1979**, 91, 503; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 467.

⁵ Spiegler, W., Götz, N. *Eur. Patent Appl.* 91 002 (1983), BASF; *C. A.* **1984**, 100, 68291.

⁶ Hojo, M., Masuda, R., Kokuryo, Y., Shioda, H., Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499.

⁷ Platoshkin, A. M., Cheburkov, Y. A., Kunyants, I. L. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1971**, 2018; *Bull. Acad. Sci. U.R.S.S., Div. Chem. Sci.* **1971**, 20, 1903; *C. A.* **1972**, 76, 14025.

⁸ Effenberger, F., Maier, R., Schönwälder, K. H., Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, 115, 2766.

⁹ Spiegler, W., Götz, N. *German Patent (DOS)* 3 212 136 (1983), BASF; *C. A.* **1984**, 100, 103319.

¹⁰ Spiegler, W., Götz, N. *German Patent (DOS)* 3 212 137 (1983), BASF; *C. A.* **1984**, 100, 22659.

¹¹ Freri, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1932**, 62, 457.