

Eine neue Methode zur Synthese von 3- und 3,4-substituierten Isoxazol-5-essigsäuren

Karl Eichinger, Michael Wokurek, Bernd Zauner und Petra Wischinka

Wien/Österreich, Institut für Organische Chemie der Technischen Universität

Eingegangen am 10. April bzw. 28. Juni 1996

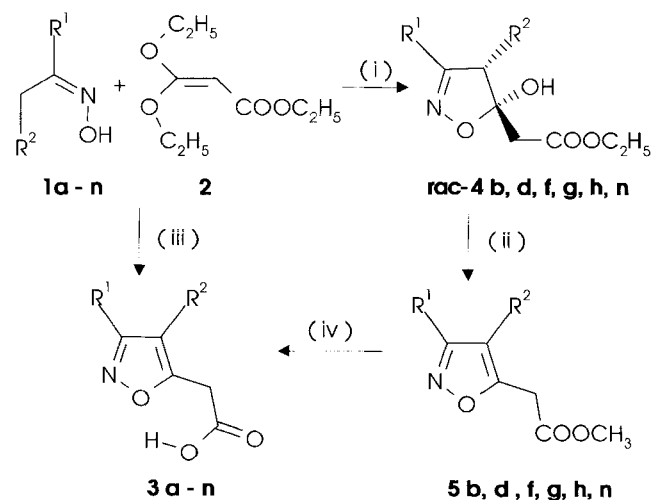
A Novel Method for the Synthesis of 3- and 3,4-Substituted Isoxazole-5-acetic Acids

Die Entwicklung von effizienten und möglichst allgemein anwendbaren Synthesen für 3- und 3,4-substituierte Isoxazol-5-essigsäure, als pharmazeutische Wirkstoffe und deren Metaboliten ist bereits auf verschiedenen Wegen versucht worden [1–8]. Die beschriebenen Methoden sind experimentell aufwendig, nur für das Verfahren nach [1] sind Ausbeuten und Reinheitsangaben in der Literatur enthalten. Insgesamt sind nur wenige Substanzbeispiele beschrieben.

Wir konnten in der Umsetzung des nach [11] leicht erhältlichen 3,3-Diethoxyacrylsäureethylesters **2** mit den substituierten Ethanoximen **1a–n** und LDA eine neue Synthesemethode für 3,4-di- und 3-monosubstituierte Isoxazol-5-essigsäuren **3a–n** finden. Bei dieser Reaktion werden sowohl *syn*- als auch *anti*-Formen der Oxime völlig verbraucht. Als Reaktionszwischenprodukte werden (\pm)-4,5-Dihydro-5-hydroxy-isoxazol-5-essigsäuren gebildet, die in einigen Fällen (**rac-4b,d,f,g,h,n**) isoliert werden konnten. Die sterische Anordnung der Substituenten in Stellung 4 und 5 (Schema 1) konnte für (**rac-4d**) und (**rac-4h**) aus Kern-Overhauser-Experimenten durch Einstrahlen der ^1H -Resonanzfrequenzen der diastereotopen CH_2 -Gruppe des Ethoxycarbonylmethylrestes abgeleitet werden. Bei (**rac-4d**): $\delta = 3,42$ und $3,12$ ppm und (**rac-4h**): $\delta = 2,90$ ppm) trat kein Overhauser-Effekt an den ^1H -NMR-Signalen der Substituenten in Stellung 4 auf. Gegen wässriges Alkali sind (**rac-4b,d,f,g,h,n**) labil und bilden damit komplexe, nicht näher untersuchte Reaktionsgemische. Durch Kochen mit Methanol/Schwefelsäure werden (**rac-4b,d,f,g,h,n**) jedoch in glatter Reaktion dehydratisiert und dabei zu (**5b,d,f,g,h,n**) umgeestert. Die alkalische Verseifung von (**5b,d,f,g,h,n**) liefert schließlich die entsprechenden Isoxazol-5-essigsäuren. Auch mit den ungereinigten Reaktionsprodukten der Umsetzung von **1a–n** mit **2** und LDA können sowohl Dehydratisierung und Umesterung als auch Esterverseifung zu **3a–n** durchgeführt werden. Das aus den im Überschuss vorhandenen Reagenzien LDA und **2** entstehende und durch DC nachgewiesene *N,N,N',N'*-Tetraisopropylmalonamid [12] wird bei der Aufarbeitung entfernt.

Die beschriebene Synthese vermeidet die Nachteile der literaturbekannten Verfahren, ist für viele Substituenten anwend-

bar, experimentell einfach und besonders für große Ansätze gut geeignet.



1, 2, 3, 4, 5	R ¹	R ²
a	4-BrC ₆ H ₄	PhS
b	4-MeOC ₆ H ₄	H
c	tert.-Bu	H
d	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄ S
e	PhSCH ₂	PhS
f	3-MeOC ₆ H ₄	H
g	3-BrC ₆ H ₄	H
h	C ₆ H ₅	CH ₃
i	2-Furyl	H
j	2-Thienyl	H
k	C ₆ H ₅	PhO
l	C ₆ H ₅	4-MeOC ₆ H ₄ S
m	C ₆ H ₅	PhS
n	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	H

(i) THF, LDA, -20 °C/H₂O, HCl. (ii) CH₃OH, H₂SO₄. (iii) THF, LDA, -20 °C/MeOH, H₂SO₄/NaOH, H₂O. (iv) NaOH, H₂O

Schema 1

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte: Reichert Heitzschmikroskop (unkorr.). – Säulenchromatographie (FSC): Kieselgel 60 (230–400 mesh), Merck. – $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Bruker 200 FT-NMR-Spektrometer (Lösungsmittel CDCl_3 , interner Standard CHCl_3 bei 7,26 ppm). – Elementaranalysen: ausgeführt am Mikroanalytischen Laboratorium des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Wien; die experimentell bestimmten und die berechneten Werte für die neuen Verbindungen der Formeltypen **1**, **3**, **4** und **5** stimmten innerhalb der zulässigen Fehlergrenzen überein. Die Oxime (**1a**–**n**) wurden als Gemische aus *Z*- und *E*-Formen erhalten und verwendet. Es sind nur ausgewählte $^1\text{H-NMR}$ -Daten angegeben.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Oxime (**1a**), (**1d**) und (**1e**)

Zu einer Lösung von 0,172 mol 1-(4-Bromphenyl)-2-phenylthioethanon [13] für **1a**, 1-Phenyl-2-(4-chlorphenylthio)ethanon [14] für **1d** und 1,2-Bis-phenylthio-2-propanon [15] für **1e** in 200 ml Ethanol werden unter Rühren 13,0 g (0,187 mol) Hydroxylaminhydrochlorid gegeben und anschließend 8,26 g (0,206 mol) NaOH, gelöst in 20 ml H_2O zugefügt. Dann wird 5 Stunden gekocht, abgekühlt, der Niederschlag abgesaugt, mit H_2O gewaschen, im Vakuumtrockenschrank bei 50 °C getrocknet und umkristallisiert.

1-(4-Bromphenyl)-2-phenylthioethanonoxim (**1a**)

Ausb. 95% d. Th., *F.* 77–93 °C (Ethanol). – $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrNOS}$ (322,22). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta/\text{ppm} = 7,6\text{--}7,2$ (m, 9H), 4,2 (s, 2H).

1-Phenyl-2-(4-chlorphenylthio)ethanonoxim (**1d**)

Ausb. 82% d. Th., *F.* 115–117 °C (Ethanol). – $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNOS}$ (277,77). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta/\text{ppm} = 7,59\text{--}7,13$ (m, 9H), 4,20 (s, 2H).

1,2-Bis-phenylthio-2-propanonoxim (**1e**)

Ausb. 72% d. Th., *F.* 72–76 °C (Cyclohexan). – $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{OS}_2$ (289,42). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta/\text{ppm} = 7,42\text{--}7,16$ (m, 10H), 3,98–3,70 (s, breit, 4H).

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der (\pm)-4,5-Dihydro-5-hydroxy-isoxazol-5-essigsäureethylester (**rac-4b**), (**rac-4d**), (**rac-4f**), (**rac-4g**), (**rac-4h**), (**rac-4n**)

Unter Stickstoff und Feuchtigkeitsausschluß werden zu einer Lösung von 14,9 g (0,147 mol) wasserfreiem Diisopropylamin in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran bei –20 °C bis –30 °C 59 ml (0,147 mol) einer 2,5 molaren Butyllithium-Lösung in Hexanfraktion zugetropft, und anschließend wird noch 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden jeweils 36,9 mol **1b** [16], **1d**, **1f** [18], **1g** [16], **1h** [20], **1n** [26], gelöst in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, bei –20 °C bis –30 °C zugetropft und anschließend 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden 10,4 g (0,055 mol) 3,3-Diethoxyacrylsäureethylester (**2**) [11] bei –20 °C bis –30 °C zugetropft und noch 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Man läßt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen und rührt anschließend 16 Stunden. Dann wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, mit 2N HCl angesäuert und mit Ether extrahiert. Die Etherphasen werden mit

Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch SFC (Petrolether/Essigester 4:1) gereinigt und anschließend umkristallisiert bzw. hochvakuumdestilliert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der substituierten Isoxazol-5-essigsäuren (**3a**–**n**)

1a, **1b** [16], **1c** [17], **1d**, **1e**, **1f** [18], **1g** [16], **1h** [20], **1i** [21], **1j** [22], **1k** [23], **1l** [24], **1m** [24], **1n** [26] werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Synthese der (\pm)-4,5-Dihydro-5-hydroxy-isoxazol-5-essigsäureethylester (**rac-4b**), (**rac-4d**), (**rac-4f**), (**rac-4g**), (**rac-4h**), (**rac-4n**) umgesetzt. Der dabei erhaltene Rückstand wird als Rohprodukt mit 150 ml Methanol und 8 ml konz. Schwefelsäure 3 Stunden gekocht. Dann wird dieses Reaktionsgemisch mit 8N Natronlauge alkalisiert und weitere 3 Stunden gekocht. Dann wird auf 200 ml Wasser gegossen, mit 6N Schwefelsäure angesäuert (für **1n** neutralisiert, der Niederschlag abgesaugt und umkristallisiert) und mit Ether extrahiert. Dieser Etherextrakt wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, die wäßrige Phase mit 6 N Schwefelsäure angesäuert und mit Ether extrahiert. Diese Etherphase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Isoxazol-5-essigsäuremethylester (**5b**, **d**, **f**, **g**, **h**, **n**) aus (**rac-4b**), (**rac-4d**), (**rac-4f**), (**rac-4g**), (**rac-4h**), (**rac-4n**)

Jeweils 0,01 mol (**rac-4b**), (**rac-4d**), (**rac-4f**), (**rac-4g**), (**rac-4h**), (**rac-4n**) werden mit 40 ml Methanol und 4 ml konz. Schwefelsäure 3 Stunden gekocht. Dann wird auf Eiswasser gegossen, mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und mit Methylchlorid extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird umkristallisiert bzw. im Hochvakuum destilliert.

3-(2-Methoxyphenyl)-isoxazol-5-essigsäuremethylester (**5b**)

Ausb. 83% d. Th., *Kp.* 100–120 °C/0,001 Torr. – $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (247,25). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta/\text{ppm} = 6,80$ (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (s, 3H).

3-Phenyl-4-(4-chlorphenylthio)-isoxazol-5-essigsäuremethylester (**5d**)

Ausb. 87% d. Th., *Kp.* 130–150 °C/0,001 Torr. – $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3\text{S}$ (359,82). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta/\text{ppm} = 4,07$ (s, 2H), 3,77 (s, 3H).

3-(3-Methoxyphenyl)-isoxazol-5-essigsäuremethylester (**5f**)

Ausb. 72% d. Th., *Kp.* 150–170 °C/0,001 Torr. – $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (247,25). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta/\text{ppm} = 6,62$ (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

3-(3-Bromphenyl)-isoxazol-5-essigsäuremethylester (**5g**)

Ausb. 79% d. Th., *Kp.* 95–115 °C/0,001 Torr. – $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNO}_3$ (296,12). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta/\text{ppm} = 6,67$ (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,76 (s, 3H).

3-Phenyl-4-methyl-isoxazol-5-essigsäuremethylester (**5h**)

Ausb. 75% d. Th., *Kp.* 85–95 °C/0,001 Torr. – $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (231,25). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta/\text{ppm} = 3,85$ (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

Tab. 1 (\pm)-4,5-Dihydro-5-hydroxy-isoxazolesäureethylester (**rac-4b**), (**rac-4d**), (**rac-4f**), (**rac-4g**), (**rac-4h**), (**rac-4n**) und Isoxazol-5-essigsäuren (**3a–n**) aus Oximen (**1a–n**)

Nr.	Ausb. (%)	F. °C (Solvens) bzw. Kp. °C 'Torr'	Summenformel (Molmasse)	¹ H-NMR (δ /ppm), in CDCl ₃
3a	45	94–96 (Toluol)	C ₁₇ H ₁₂ BrNO ₃ S (390,25)	4,05 (s, 2H, CH ₂)
3b	64	147–148 (Toluol)	C ₁₂ H ₁₁ NO ₄ (233,22)	3,92 (s, 2H, CH ₂), 3,88 (s, 3H, OCH ₃)
4b	36	75–78 (Diisopropylether)	C ₁₄ H ₁₇ NO ₅ (279,29)	5,20 (s, 1H, OH), 4,25 (q, 2H, J = 8 Hz), 1,31 (t, 3H, J = 8 Hz)
3c	50	107–108 (Toluol)	C ₉ H ₁₃ NO ₃ (183,20)	6,20 (s, 1H, isox.-H), 3,86 (s, 2H, CH ₂), 1,37 (s, 9H, C(CH ₃) ₃)
3d	42	116–119 (Ethanol)	C ₁₇ H ₁₂ ClNO ₃ S (345,80)	4,07 (s, 2H, CH ₂)
4d	42	76–78 (Methanol)	C ₁₉ H ₁₈ ClNO ₄ S (381,86)	5,02 (s, 1H, OH), 4,23 (q, 2H, J = 8 Hz), 1,33 (t, 3H, J = 8 Hz)
3e	23	180–200 _{0,001}	C ₁₈ H ₁₅ NO ₃ S ₂ (357,44)	4,00 (s, 2H, CH ₂), 3,90 (s, 2H, CH ₂)
3f	66	74–75 (Toluol)	C ₁₂ H ₁₁ NO ₄ (233,22)	6,62 (s, 1H, isox.-H), 3,93 (s, 2H, CH ₂), 3,86 (s, 3H, OCH ₃)
4f	29	210–220 _{0,001}	C ₁₄ H ₁₇ NO ₅ (279,29)	5,2 (s, 1H, OH), 4,25 (q, 2H, J = 8 Hz), 1,31 (t, 3H, J = 8 Hz)
3g	63	137–138 (Toluol)	C ₁₁ H ₈ BrNO ₃ (282,09)	6,67 (s, 1H, isox.-H), 3,97 (s, 2H, CH ₂)
4g	56	210–220 _{0,001}	C ₁₃ H ₁₄ BrNO ₄ (328,16)	5,2 (s, sehr breit, 1H, OH), 4,25 (q, 2H, J = 8 Hz), 1,31 (t, 3H, J = 8 Hz)
3h	63	104–105 (Toluol)	C ₁₂ H ₁₁ NO ₃ (217,22)	3,85 (s, 2H, CH ₂), 2,12 (s, 3H, CH ₃)
4h	44	165–175 _{0,001}	C ₁₄ H ₁₇ NO ₄ (263,29)	5,2 (s, sehr breit, OH), 4,25 (q, 2H, J = 8 Hz), 1,18 (d, 3H, CH ₃ , J = 8 Hz)
3i	35	102–104 (Toluol)	C ₉ H ₇ NO ₄ (193,15)	6,78 (s, 1H, isox.-H), 3,93 (s, 2H, CH ₂)
3j	33	126–129 (Toluol)	C ₉ H ₇ NO ₃ S (209,21)	6,90 (s, 2H, CH ₂)
3k	46	100–103 (Toluol)	C ₁₇ H ₁₃ NO ₄ (295,29)	3,87 (s, 2H, CH ₂)
3l	55	78–81 (Toluol)	C ₁₈ H ₁₅ NO ₄ S (341,38)	3,85 (s, 2H, CH ₂)
3m	36	180–220 _{0,001}	C ₁₇ H ₁₃ NO ₃ S (311,36)	4,03 (s, 2H, CH ₂)
3n	48	270 Zers. (H ₂ O)	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ (246,27)	6,52 (s, 1H, isox.-H), 3,38 (s, 2H, CH ₂), 2,96 (s, 6H, N(CH ₃) ₂)
4n	30	128 (Toluol)	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₄ (292,33)	4,98 (s, 1H, OH), 4,25 (q, 2H, J = 8 Hz), 1,31 (t, 3H, J = 8 Hz)

3-(4-Dimethylaminophenyl)-isoxazol-5-essigsäuremethyl-ester (5n)

Ausb. 85% d. Th., F. 135–136 °C (Toluol). – C₁₄H₁₆N₂O₃ (260,29). – ¹H-NMR: δ /ppm = 6,52 (s, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,02 (s, 6H)

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der substituierten Isoxazol-5-essigsäuren 3b, d, f, g, h, n aus 5b, d, f, g, h, n

Jeweils 0,01 mol **5b, d, f, g, h, n** werden mit 80 ml Methanol und 20 ml 2 N Natronlauge 16 Stunden bei Raumtemperatur

gerührt. Nach DC-Kontrolle des Umsatzes wird unter Eiskühlung mit 2 N Salzsäure angesäuert (für **3n** neutralisiert und der ausfallende Niederschlag abgesaugt), mit Methylenchlorid extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird umkristallisiert.

Literatur

- [1] CDC Life Sciences (R. G. Micetich, C. C. Shaw, R. B. Rastogi) EP 0026 928 A1; Chem. Abstr. **95** (1981) P 115518d

- [2] T. Shindo, N. Matsuura, N. Ono, Y. Akizawa, K. Nozaki, M. Suzuki, PCT Int. Appl. WO 92 19604 (1992); Chem. Abstr. **118** (1993) 254919s
- [3] I. Yamawaki, K. Ogawa, Chem. Pharm. Bull. **36** (1988) 3142
- [4] R. G. Micetich, Can. J. Chem. **48** (1970) 2006
- [5] C. F. Beam, M. C. D. Dyer, R. A. Schwarz, C. H. Hauser, J. Org. Chem. **35** (1970) 1806
- [6] R. M. Sandifer, L. W. Dasher, W. M. Hollinger, C. W. Thomas, D. C. Reames, C. F. Beam, R. S. Foote, C. R. Hauser, J. Heterocycl. Chem. **12** (1975) 1159
- [7] C. F. Beam, K. D. Shealy, C. E. Harris, N. L. Shealy, C. W. Dasher, W. M. Hollinger, R. M. Sandifer, D. C. Reames, J. Pharm. Sci. **65** (1976) 1408
- [8] M. Perkins, C. F. Beam, M. C. D. Dyer, C. R. Hauser, Org. Synth. **55** (1976) 39
- [9] S. E. N. Mohamed, D. A. Whiting, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1983**, 2577
- [10] Y. Hagiwara, M. Tanaka, A. Kajitani, S. Yasumoto, JP 03-220 180; Chem. Abstr. **116** (1992) 128944s
- [11] S. Glickmann, A. Cope, J. Am. Chem. Soc. **67** (1945) 1017
- [12] M. L. Good, T. H. Siddall, R. N. Wilhite, Spectrochim. Acta Part A **23** (1967) 1161
- [13] W. Goebel, Chem. Ber. **93** (1960) 896
- [14] V. Cormack, J. Am. Chem. Soc. **69** (1949) 1867
- [15] H. Stetter, Chem. Ber. **92** (1959) 2057
- [16] D. E. Pearson, H. W. Pope, W. W. Hargrove, W. E. Stammer, J. Org. Chem. **23** (1958) 1412
- [17] A. Janny, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **15** (1882) 2778
- [18] K. Auwers, M. Lechner, H. Bundesmann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **58** (1925) 41
- [19] E. Schmidt, Arch. Pharm. (Weinheim) **252** (1914) 105
- [20] S. S. Sandelin, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **33** (1900) 492
- [21] A. Peter, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **17** (1884) 2643
- [22] V. Fritz, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **28** (1895) 3028
- [23] E. Vinkler, J. Prakt. Chem. **159** (1941) 115
- [24] F. Münchmeyer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **20** (1887) 512

Korrespondenzanschrift:
Univ. Doz. Dipl. Ing. Dr. techn. Karl Eichinger
Institut für Organische Chemie
der Technischen Universität Wien
Getreidemarkt 9
A-1060 Wien, Österreich