



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 339/06

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

645 639

⑳① Gesuchsnummer: 7941/80

㉔② Anmeldungsdatum: 24.10.1980

㉔③ Priorität(en): 12.11.1979 JP 54-146215

㉔④ Patent erteilt: 15.10.1984

㉔⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.10.1984

㉔⑦ Inhaber:
Nihon Nohyaku Co., Ltd., Tokyo (JP)

㉔⑦② Erfinder:
Yabutani, Kunihiro, Neyagawa-shi (JP)
Matsui, Hisanori, Nishinomiya-shi (JP)
Tanaka, Hiroshi, Neyagawa-shi (JP)
Kurono, Hitoshi, Toyonaka-shi (JP)

㉔⑦④ Vertreter:
Ammann Patentanwälte AG Bern, Bern

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von 4,5-Didehydro-1,3-Dithiolan-2-Ylidenmalonsäuredialkylestern.**

⑤⑦ Ein 4,5-Didehydro-1,3-dithiolan-2-ylidenmalonsäuredialkylester, welcher als nützliches Fungizid im Acker- und Gartenbau und auch als therapeutisches Mittel zur Behandlung von Leberkrankheiten bekannt ist, kann nach einem neuen Verfahren hergestellt werden, wobei ein Dialkoxycarbonyläthylendimercaptid mit einem 1,1-Dihalogenäthylen zur Reaktion gebracht wird.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 4,5-Didehydro-1,3-dithiolan-2-ylidenmalonsäuredialkylestern, dadurch gekennzeichnet, dass ein 1,1-Dialkoxycarbonyläthylen-2,2-dimercaptid mit einem 1,1-Dihalogenäthylen zur Reaktion gebracht wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in einer Mischung von Wasser mit einem polaren Lösungsmittel durchgeführt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das polare Lösungsmittel Dimethylsulfoxid ist.

4. Verfahren zur Herstellung von 4,5-Didehydro-1,3-dithiolan-2-ylidenmalonsäuredialkylestern, dadurch gekennzeichnet, dass ein Malonsäuredialkylester in Gegenwart einer Base mit Schwefelkohlenstoff zu einem 1,1-Dialkoxycarbonyläthylen-2,2-dimercaptid umgesetzt und dieses in der Folge mit 1,1-Dihalogenäthylen zur Reaktion gebracht wird.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in einer Mischung von Wasser mit einem polaren Lösungsmittel durchgeführt wird.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das polare Lösungsmittel Dimethylsulfoxid ist.

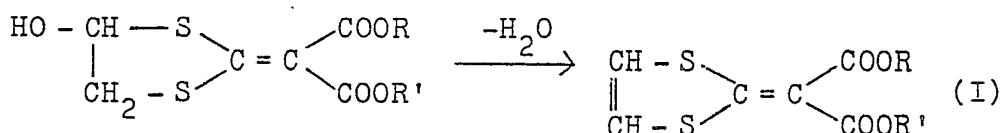
7. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Malonsäuredialkylester Diisopropylmalonat ist.

5

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4,5-Didehydro-1,3-dithiolan-2-ylidenmalonsäuredialkylestern. Diese sind bekannte Verbindungen, welche als Fungizide im Acker- und Gartenbau und auch als therapeutische Mittel zur Behandlung von Leberkrankheiten nützlich sind.

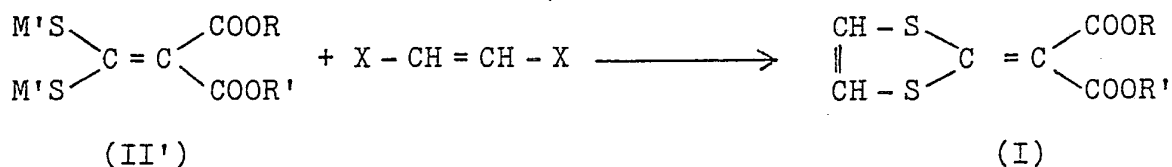
Hinsichtlich dem Verfahren zur Synthesisierung von 4,5-Didehydro-1,3-dithiolan-2-ylidenmalonsäuredialkylestern unter Verwendung von Malonsäureesterderivaten als einen der Ausgangsstoffe wurden zum Beispiel die folgenden Verfahren bekannt gegeben:

(1) Dehydrierung von entsprechenden 4-Hydroxy-1,3-dithiolan-2-ylidenmalonsäureestern (Japanische Patentanmeldung, bekannt gegeben unter Nr. 48667 [1976]):



In dieser Gleichung bedeuten R und R' gleiche oder voneinander verschiedene niedrige Alkylgruppen. Die gleichen Definitionen gelten auch hier in der Folge.

(2) Die Reaktion von entsprechenden Dialkoxycarbonylketendimercaptiden mit einem cis-1,2-Dihalogenäthylen in einem aprotisch polaren Lösungsmittel (Japanische Patentanmeldung, bekanntgegeben unter Nr. 63085 [1979]).



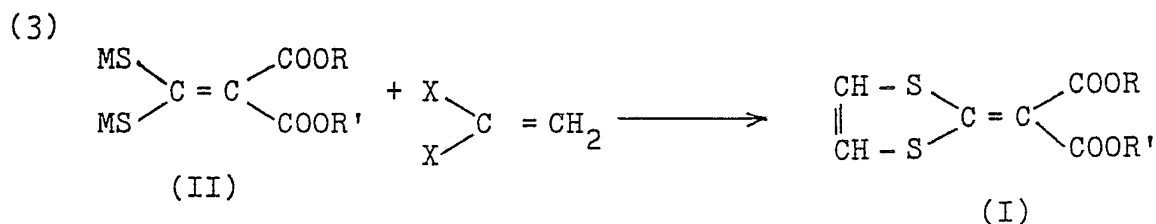
In dieser Gleichung bedeutet M' ein Alkalimetall und X ein Halogen.

Im Verfahren (1) müssen die als Ausgangsverbindungen verwendeten 4-Hydroxy-1,3-dithiolanderivate aus substituierten Ketenmercaptiden, dargestellt durch Formel (II'), welche als Ausgangsstoffe des Verfahrens (2) dienen, hergestellt werden. Daher hat das Verfahren (1) im Vergleich zum Verfahren (2) den Nachteil, dass der Herstellungsprozess länger ist. Derzeit ist das im Verfahren (2) verwendete 1,2-cis-Dihalogenäthylen als industrielles Rohmaterial im Handel nicht erhältlich. Somit müsste es speziell hergestellt werden und wäre daher teuer. Auch ist es nur schwer in gereinigter

Form erhältlich und bringt Probleme der Isomerisation mit sich. Folglich bedürfen beide Verfahren in technischer und wirtschaftlicher Hinsicht der Verbesserungen.

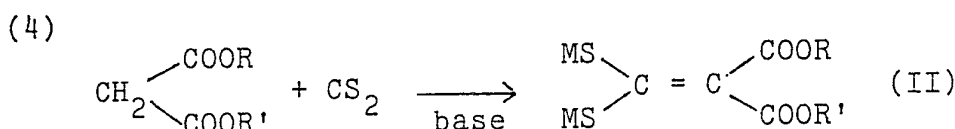
Nun haben die Erfinder des vorliegenden Verfahrens gefunden, dass Dialkoxycarbonyläthyldimercaptide, welche durch die Reaktion von Dialkylmalonaten mit Schwefelkohlenstoff erhalten werden können, mit einem 1,1-Dihalogenäthylen unter Ringschluss reagieren, wodurch 4,5-Didehydro-1,3-dithiolan-2-ylidenmalonate erhalten werden.

Diese Reaktion kann schematisch wie folgt dargestellt werden:



In dieser Gleichung bedeutet M ein Alkalimetall oder Ammonium und X, R und R' haben die vorstehend definierten Bedeutungen. Dialkoxycarbonyläthyldimercaptide

der Formel (II) können durch die bekannte Reaktion (4) synthetisiert werden:

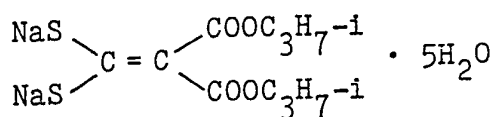


In dieser Gleichung haben R, R' und M die oben erwähnten Bedeutungen.

Die basischen Ionen, welche in einem in dieser Erfindung verwendeten Ketenmercaptid als M in Formel (II) dargestellt sind, stammen von der basischen Substanz, die in der Reaktion von Dialkylmalonat mit Schwefelkohlenstoff angewendet wird, wie aus dem oben schematisch gezeigten Reaktionsweg der Gleichung (4) ersichtlich ist. Obwohl alle basischen Substanzen, die mit einem 1,1-Dihalogenäthylen reagieren, in dieser Erfindung verwendbar sind, sind typische Beispiele der Mercaptansalze Dikaliumsalz und Dinatriumsalz in der Formel (II). Ausser diesen Salzen kann im erfindungsgemässen Verfahren auch Diammoniumsalz verwendet werden.

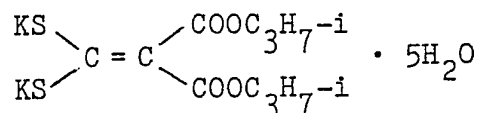
Der Esteranteil einer Verbindung der Formel (II) stammt vom Dialkylmalonat, welches in der oben aufgeführten Reaktion (4) verwendet wird. In diesem Fall können die beiden niedrigen Alkylgruppen gleich oder voneinander verschieden sein. Die beiden niedrigen Alkylgruppen schliessen die hier folgenden ein: Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, s-Butyl und t-Butyl. Folglich schliessen die durch Formel (II) dargestellten Verbindungen von den folgenden Malonaten abgeleitete Ketenmercaptide ein: Dimethylmalonat, Diisopropylmalonat, Diäthylmalonat, Di-n-propylmalonat, Diallylmalonat, Di-n-butylmalonat, Diisobutylmalonat, Ditertiärbutylmalonat, Diskundärbutylmalonat, Methyläthylmalonat, Methylisopropylmalonat, Methyl-n-propylmalonat, Äthylisopropylmalonat, Methylisobutylmalonat und Äthyl-n-butylmalonat. Von diesen Malonaten ist Diisomalonat typisch. Demgemäss umfassen typische Dialkoxycarbonylketendimercaptide der Formel (II) die hier folgenden Verbindungen:

Diisopropoxycarbonyläthylendinatriummercaptid



(hellgelbe Kristalle, Schmelzpt. 183°C oder höher [vergilbend])

Diisopropoxycarbonyläthylendikaliummercaptid



(hellgelbe Kristalle, entfärben sich unter Schäumen bei 102–109°C; Zersetzung in eine schwarze Substanz bei 300°C oder höher)

Die in dieser Erfindung verwendbaren 1,1-Dihalogenäthylene schliessen 1,1-Dichloräthylen und 1,1-Dibromäthylen ein, aber die Verwendung der ersteren Verbindung ist günstiger.

Das Verfahren (3) dieser Erfindung kann ausgeführt werden, indem ein Ketenmercaptid der Formel (II) mit einem 1,1-Dihalogenäthylen zur Reaktion gebracht wird. Diese Reaktion ist äquimolekular, aber einer oder der andere Reaktionsteilnehmer kann auch im Überschuss angewendet werden. Beispielsweise wird ein 1,1-Dihalogenäthylen in einem Mengenverhältnis von 1 bis 8 Mol, vorzugsweise von 1

bis 3 Mol, pro Mol des verwendeten Mercaptids angewendet.

Diese Reaktion wird in einem die Umsetzung nicht hemmenden Lösungsmittel durchgeführt; vorzugsweise in einem polaren Lösungsmittel, wie zum Beispiel Dimethylsulfoxyd, N-Methylpyrrolidon, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Hexamethylphosphoramid, Sulforan (Tetrahydrothiophen-1,1-dioxyd) oder dergleichen. Von diesen ist Dimethylsulfoxyd am vorteilhaftesten.

Die erfindungsgemässe Reaktion kann auch in einer Mischung von Wasser mit einem polaren Lösungsmittel durchgeführt werden, weil die oben genannten Lösungsmittel auch mit Wasser vermischt noch genügendes Lösungsvermögen besitzen.

Die Reaktionstemperatur kann zwischen etwa 10°C und dem Siedebereich des verwendeten Lösungsmittels in geeigneter Weise gewählt werden. In der Regel liegt die angemessene Reaktionstemperatur zwischen Zimmertemperatur und etwa 80°C.

Nach Beendigung der Reaktion kann das angezielte Produkt gemäss einer üblichen Trennungsmethode isoliert werden. Die angezielte Substanz kann beispielsweise durch Extraktion aus der Reaktionsmischung mittels eines geeigneten Lösungsmittels gefolgt von einer geeigneten Methode zur Entfernung des Lösungsmittels gewonnen werden.

Inzwischen wurde gefunden, dass das in der vorstehend erwähnten Reaktionsmischung durch Synthese erhaltene Ketenmercaptid so wie es ist zur Ringschlussreaktion verwendbar ist. Dies bedeutet, dass es verwendet werden kann, ohne der Isolierung aus der Reaktionsmischung zu bedürfen.

Dieses Verfahren wird hier in der Folge erläutert. Wenn ein Dialkylat mit Schwefelkohlenstoff in Gegenwart einer Base zur Reaktion gebracht wird, kann das entsprechende Dialkoxycarbonylketendimercaptid fast quantitativ in der Reaktionsmischung erhalten werden. Dieses Ketenmercaptid kann auch in einem Alkali/Wasser-Lösungsmittel (Japanische Patentanmeldung, bekanntgegeben unter den Nummern 99110 [1973] und 24265 [1975]) oder in einem polaren Lösungsmittel (Japanische Patentanmeldung, bekanntgegeben unter Nr. 13174 [1974]) erhalten werden.

Somit schafft die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren zur Herstellung von 1,3-Dithiol-2-ylidenmalonaten durch das Umsetzen von Dialkylmalonaten in Gegenwart einer Base mit Schwefelkohlenstoff und nachfolgend mit einem 1,1-Dihalogenäthylen. Diese Reaktion kann vorteilhaft unter Verwendung eines polaren Lösungsmittels oder dessen Mischung mit Wasser durchgeführt werden. In der Regel wird in diesem Fall das Wasser aus der wässrigen Lösung der Base zugeführt. Natriumhydroxyd und Kaliumhydroxyd sind die typischen Beispiele bevorzugter Basen. Zwar kann auch Ammoniak verwendet werden, aber am günstigsten ist die Verwendung von Kaliumhydroxyd. Die Menge der angewandten Base kann etwa 2 bis 3 Mol pro Mol des verwendeten Dialkylmalonats betragen. Es ist wünschenswert, die Reaktion von Dialkylmalonaten mit Schwefelkohlenstoff bei einer Temperatur von höchstens 30°C einzuleiten, da diese exotherm ist.

Nachfolgend kann die Umsetzung bei 50 bis 80°C durchgeführt werden. Schwefelkohlenstoff kann mit Vorteil in einem Mengenverhältnis von etwa 0,9 bis etwa 1,2 Mol pro Mol des Dialkylmalonats verwendet werden. Das Verfahren dieser Erfindung schliesst die folgenden Ausführungsarten ein, ist aber nicht auf diese beschränkt:

(1) Die benötigten Mengen eines Dialkylmalonats, des Schwefelkohlenstoffs und eines 1,1-Dihalogenäthylens werden zusammen mit einem polaren Lösungsmittel in ein Gefäß gebracht und die benötigte Menge einer wässrigen Lösung einer Base wird zugesetzt, wodurch die Reaktion erfolgt.

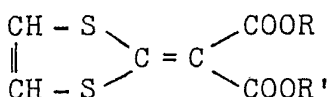
(2) Die benötigten Mengen eines Dialkylmalonats und des Schwefelkohlenstoffs werden in ein polares Lösungsmittel gebracht, die wässrige Lösung einer Base und nachfolgend ein 1,1-Dihalogenäthylen wird allein oder in einem polaren Lösungsmittel gelöst zugesetzt, wodurch die Reaktion erfolgt.

(3) Zu einer Mischung der benötigten Mengen von Dialkylmalonat und Schwefelkohlenstoff wird eine wässrige Lösung einer Base und darauffolgend ein 1,1-Dihalogenäthylen gelöst in einem polaren Lösungsmittel zugesetzt, wodurch die Reaktion erfolgt.

(4) Eine Mischung, welche aus der Reaktion eines Dialkylmalonats mit Schwefelkohlenstoff resultierte, wird einem polaren Lösungsmittel, welches die benötigte Menge eines 1,1-Dihalogenäthylens enthält, zugesetzt, wodurch die Reaktion erfolgt.

Nach beendeter Reaktion kann das angezielte Produkt gemäss einer vorerwähnten Methode isoliert werden.

Die folgenden Verbindungen sind typische Beispiele, welche gemäss dem Verfahren dieser Erfindung hergestellt werden können. Diese Verbindungen sind in der folgenden Tabelle, ausgedrückt durch die Bedeutungen von R und R' in der nachstehenden Formel, aufgeführt.



No.	R	R'	Schmelzpunkt oder Refraktationsindex
1	CH ₃	CH ₃	134,5–135°C
2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	113°C
3	O-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	60,5°C
4	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	73–75°C
5	i-C ₄ H ₉	i-C ₄ H ₉	76–78°C
6	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	55–57°C
7	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	57–58°C
8	CH ₃	i-C ₄ H ₉	n _D ²⁰ 1.5928

Das erfindungsgemässe Verfahren wird in den folgenden Beispielen erläutert, ist jedoch nicht auf diese beschränkt.

Beispiel 1

Diisopropylmalonat (18,8 g, 0,1 Mol) und Schwefelkohlenstoff (7,6 g, 0,1 Mol) wurden in 200 ml Dimethylsulfoxyd gelöst. Eine wässrige 35%ige Kaliumhydroxydlösung (40 g, 0,25 Mol KOH) wurde bei 13–17°C zutropft und ergab eine gelblichrote Lösung, welche Diisopropoxycarbonylketendikaliummercaptopid enthielt. Nach Zusatz von 1,1-Dichloräthylen (14,4 g, 0,15 Mol) zu dieser Lösung bei 20°C wurde die Temperatur allmählich auf 70°C gesteigert, um die Reaktion während 30 Minuten durchzuführen. Dann wurde die erhaltene Mischung in Eiswasser geleert und mit Benzol extrahiert. Das Trocknen des Extrakts über wasserfreiem Magnesiumsulfat, Abdestillieren des Benzols und Umkristallisieren aus Ligroin ergab 21,6 g des angezielten Produkts Diisopropyl-1,3-dithiol-2-ylidenmalonat; Schmelzpunkt: 60,5°C, Ausbeute: 75%.

Beispiel 2

Diisopropylmalonat (18,8 g, 0,1 Mol), Schwefelkohlenstoff (7,6 g, 0,1 Mol) und 1,1-Dichloräthylen (14,4 g, 0,15 Mol) wurden in 100 ml Dimethylsulfoxyd gelöst und eine 35%ige wässrige Kaliumhydroxydlösung (40 g, 0,25 Mol KOH) wurde tropfenweise zugesetzt. Die Reaktion wurde während 30 Minuten bei einer Reaktionstemperatur von etwa 60°C durchgeführt, wobei der durch die Reaktionswärme bedingte Temperaturanstieg unter Kontrolle gehalten wurde. Die resultierende Mischung wurde in Eiswasser geleert und mit Benzol extrahiert. Das Trocknen des Extrakts über wasserfreiem Magnesiumsulfat, Abdestillieren des Benzols und Umkristallisieren aus n-Hexan ergab 24,2 g des angezielten Produkts; Schmelzpunkt: 60,5°C, Ausbeute: 84%.

Beispiel 3

Eine 45%ige wässrige Kaliumhydroxydlösung (31 g, 0,25 Mol KOH) wurde langsam, tropfenweise einer Mischung von Diisopropylmalonat (18,8 g, 0,1 Mol) mit Schwefelkohlenstoff (7,6 g, 0,1 Mol) unter Kühlung zugesetzt, wobei die Temperatur der Reaktionsmischung auf höchstens 20°C gehalten wurde. Nach beendetem Zutropfen erhielt man eine blassgelbe wässrige Lösung von Diisopropoxycarbonylketenmercaptopid. Diese Lösung wurde bei 20°C einer Lösung von 1,1-Dichloräthylen (19,2 g, 0,2 Mol) in 200 ml Dimethylsulfoxyd zutropft. Nach beendetem Zutropfen wurde die Reaktion während 30 Minuten bei 60°C fortgesetzt. Die erhaltene Mischung wurde in Eiswasser geleert und mit Benzol extrahiert. Das Trocknen des Extrakts über wasserfreiem Magnesiumsulfat, Abdestillieren des Benzols und Umkristallisieren aus n-Hexan ergab 20,7 g des angezielten Produkts; Schmelzpunkt: 60,5°C, Ausbeute: 71,9%.

Beispiel 4

Eine blassgelbe wässrige Lösung von Diisopropoxycarbonylketendikaliummercaptopid wurde erhalten, indem eine 48,5%ige wässrige Kaliumhydroxydlösung (243 g, 2,1 Mol) einer Mischung von Diisopropylmalonat (189 g, 1,0 Mol) mit Schwefelkohlenstoff (76 g, 1,0 Mol) zutropft wurde, während die Temperatur auf höchstens 20°C gehalten wurde. Diese Lösung wurde bei einer 20°C nicht übersteigenden Temperatur einer Lösung von 1,1-Dichloräthylen (97 g, 1,0 Mol) in zwei Liter Dimethylsulfoxyd tropfenweise zugesetzt. Nach Beendigung des Zutropfens wurde die Reaktionsmischung unter fortgesetztem Rühren während 30 Minuten bei Zimmertemperatur stehen gelassen, wobei die Temperatur infolge der allmählichen Wärmeentwicklung auf fast 25°C anstieg. Zur Beendigung der Reaktion wurde die Mischung sodann während 15 Minuten auf 75°C erhitzt.

Die erhaltene Mischung wurde auf Zimmertemperatur abgekühlt und zur Entfernung ausgefallter Kristalle filtriert. Das Filtrat wurde mit 150 ml Wasser versetzt und zweimal mit je 2 Liter Benzol extrahiert. Die Benzolschicht wurde mit Wasser gewaschen, das Benzol sodann abdestilliert und man erhielt 251 g des angezielten Produkts; Schmelzpunkt: 60,5°C, Ausbeute: 87%.

Beispiel 5

Blassgelbe Kristalle von Diisopropoxycarbonylketendikaliummercaptopid (43 g, 0,1 Mol) wurden einer Lösung von 1,1-Dichloräthylen (9,7 g, 0,1 Mol) in 200 ml Dimethylsulfoxyd zugesetzt. Nachdem die Reaktionsmischung während 30 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt worden war, wurde sie während 15 Minuten bei 75°C zur Reaktion gebracht. Die erhaltene Mischung wurde auf Zimmertemperatur abgekühlt, mit Eiswasser vermischt, um das ausgefallene Salz in Lösung zu bringen, und zweimal mit je 300 ml

Cyclohexan extrahiert. Waschen des Extrakts mit Wasser und Abdestillieren des Lösungsmittels ergab 20,3 g des angezielten Produkts; Schmelzpunkt: 60,5°C, Ausbeute: 61%.

Beispiel 6

Diisopropylmalonat (18,8 g, 0,1 Mol), Schwefelkohlenstoff (7,6 g, 0,1 Mol) und 1,1-Dichloräthylen (19,4 g, 0,2 Mol) wurden in 300 ml N,N-Dimethylacetamid gelöst. Eine wässrige 48,5%ige Kaliumhydroxydlösung (26,6 g, 0,23 Mol KOH) wurde bei 20–30°C tropfenweise zugesetzt. Darnach wurde die Mischung langsam erhitzt und während 20

Minuten bei 75°C zur Reaktion gebracht. Die erhaltene Mischung wurde auf Zimmertemperatur abgekühlt, dieser sodann zur Auflösung des ausgefällten Salzes Eiswasser beigemischt und mit 1 Liter Benzol extrahiert. Waschen des Extrakts mit Wasser und nachfolgendes Abdestillieren des Lösungsmittels ergab 12,5 g des angezielten Produkts; Schmelzpunkt: 60,5°C, Ausbeute: 43,4%.

Nach dem gleichen Verfahren wie oben, ausgenommen, dass anstelle von N,N-Dimethylacetamid diesmal Dimethylformamid verwendet wurde, erhielt man 13,6 g des angezielten Produkts; Schmelzpunkt: 60,5°C, Ausbeute: 47,2%.