

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 155 164

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(11)	155 164	(44)	19.05.82	Int. Cl. ³
				3(51) C 07 C 101/54
(21)	AP C 07 C / 226 025	(22)	12.12.80	
(31)	P3001579.3	(32)	17.01.80	(33) DE

(71) siehe (73)

(72) Reissenweber, Gernot, Dr.; Mangold, Dietrich, Dr., DE

(73) BASF AG, Ludwigshafen, DE

(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin, Wallstraße 23/24

(54) Verfahren zur Herstellung von Anthranilsäurealkylestern

(57) Herstellung von Anthranilsäurealkylestern durch Umsetzung von Isatinen mit Alkanolen und Wasserstoffperoxid in Gegenwart von Alkalialkanolaten. Die nach dem Verfahren der Erfindung erhältlichen Anthranilsäurealkylester sind wertvolle Ausgangsstoffe für die Herstellung von Schädlingsbekämpfungsmitteln, Farbstoffen und Pharmazeutika.

Verfahren zur Herstellung von AnthranilsäurealkylesternAnwendungsgebiet der Erfindung

- 5 Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Anthranilsäurealkylestern durch Umsetzung von Isatinen mit Alkanolen und Wasserstoffperoxid in Gegenwart von Alkalialkanolaten.

10 Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß man durch Veresterung von Anthranilsäuren die entsprechenden Anthranilsäureester erhält (Rodd, Chemistry of Carbon Compounds, Band IIIa, Seite 578 (Elsevier, N.Y. 1954)). Ebenso erhält man Anthranilsäureester durch Umsetzung von Isatosäureanhydriden mit Alkoholen in Gegenwart von Natriumhydroxid (J. Org. Chem., Band 24, Seiten 1 214 - 1 219 (1959)) oder mit alkoholischen Alkoholatlösungen. Phthalimid ergibt durch Umsetzung mit einer alkoholischen Lösung von Hypochlorit ebenfalls diese Ester (Rodd, loc. cit.). Ein weiterer Weg zu Anthranilsäureestern führt über die Nitrierung von Benzoesäurederivaten mit anschließender Reduktion der Nitrogruppe und nachfolgender Veresterung (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band 11/1, Seite 367).

Diese Verfahren sind nachteilig: Spezifisch substituierte Anthranilsäuren bzw. Isatosäureanhydride sind nur schwer erhältlich und werden in der Regel aus entsprechend substituierten Isatinen hergestellt. Durch Oxidation von Isatinen mit Wasserstoffperoxid in verdünnter, wäßriger Natronlauge erhält man bei 10 bis 15°C Anthranilsäuren (Houben-Weyl, loc. cit., Band 7/4, Seiten 30 und 31) und durch Oxidation mit Chromtrioxid in Essigsäure die entsprechenden Isato-

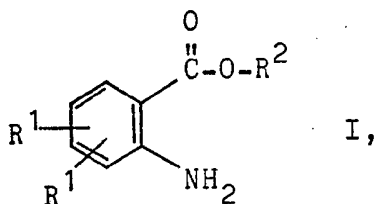
35 WB/BL

säureanhydride (J. Org. Chem., Band 17, Seite 173 (1952)),
 so daß insgesamt ein Reaktionsschritt mehr benötigt wird.
 Bei der Nitrierung von Benzoesäurederivaten erhält man in
 der Regel ein schwer zu trennendes Produktgemisch. So lie-
 fert z.B. die Nitrierung von 3-Methylbenzoesäure ein Ge-
 misch aus 2-Nitro-, 4-Nitro- und 6-Nitro-3-methylbenzoe-
 säure (Chem. Ber., Band 42, Seiten 430 und 431 (1909)).

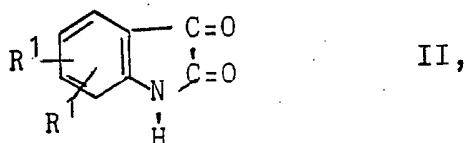
Ziel der Erfindung

10 Darlegung des Wesens der Erfindung

Es wurde nun gefunden, daß man Anthranilsäurealkylester
 der Formel



20 worin die einzelnen Reste R^1 gleich oder verschieden sein
 können und jeweils ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom,
 einen aliphatischen Rest, den Rest $-OR^3$, worin R^3 einen ali-
 phatischen Rest bedeutet, eine Nitrogruppe bezeichnen, R^2
 25 für einen aliphatischen Rest steht, vorteilhaft erhält,
 wenn man Isatine der Formel



worin R^1 die vorgenannte Bedeutung besitzt, mit Alkanolen
 der Formel



worin R^2 die vorgenannte Bedeutung besitzt, und Wasserstoffperoxid in Gegenwart von Alkalialkanolaten der Formel



IV,

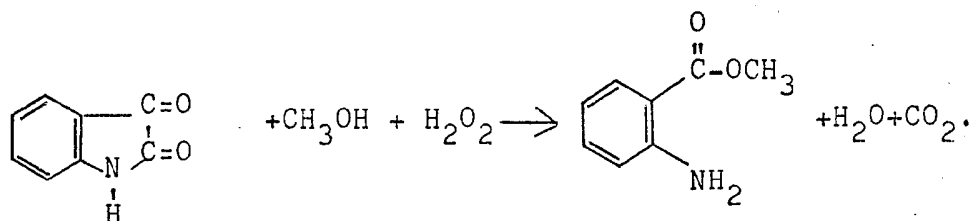
5

worin Z ein Alkaliatom bezeichnet und R^2 die vorgenannte Bedeutung besitzt, umgesetzt.

10

Die Umsetzung kann für den Fall der Verwendung von Isatin und Methanol durch die folgenden Formeln wiedergegeben werden:

15



20

Im Vergleich zu den bekannten Verfahren liefert das Verfahren nach der Erfindung auf einfacherem und wirtschaftlicherem Wege Anthranilsäurealkylester in guter Ausbeute und Reinheit und, wenn man die Herstellung der Ausgangsstoffe in Betracht zieht, besserer Raum-Zeit-Ausbeute. Alle diese vorteilhaften Ergebnisse sind im Hinblick auf den Stand der Technik überraschend.

25

Die Ausgangsstoffe können miteinander in stöchiometrischer Menge oder jeder im Überschuß zum anderen, vorzugsweise in einer Menge von 40 bis 100, insbesondere 60 bis 80 Mol Alkanol III und/oder 1 bis 3, insbesondere 1 bis 1,5 Mol Wasserstoffperoxid je Mol Isatin II umgesetzt werden. Bevorzugte Ausgangsstoffe II, III und dementsprechend bevorzugte Endstoffe I sind solche, in deren Formeln die einzelnen Reste R^1 gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, ein Bromatom, ein Chloratom,

35

einen Alkylrest mit 1 bis 18, insbesondere 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einen halogenierten Alkylrest mit 1 bis 18, insbesondere 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1, 2 oder 3 Chloratomen, Bromatomen und/oder Fluoratomen, den Rest $-OR^3$, worin R^3 einen Alkylrest mit 1 bis 18, insbesondere 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, eine Nitrogruppe bezeichnen, R^2 für einen Alkylrest mit 1 bis 18, insbesondere 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, steht. Die vorgenannten Reste können noch durch unter den Reaktionsbedingungen inerte Gruppen, z.B. Alkylgruppen oder Alkoxygruppen mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, substituiert sein.

Beispielsweise sind folgende Isatine als Ausgangsstoffe II geeignet: Isatin; in 4-, 5-, 6- oder 7-Stellung einfach oder in 4,5-, 5,6-, 6,7-, 4,6-, 5,7-, 4,7-Stellung gleich oder unterschiedlich zweifach durch ein Bromatom, Chloratom, Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, sek.-Butyl-, tert.-Butyl-, Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Butoxy-, Isobutoxy-, sek.-Butoxy-, tert.-Butoxy-, Trifluormethyl-, Nitro-gruppe substituierte Isatine.

Es kommen z.B. folgende Alkanole als Ausgangsstoffe III in Frage: Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, Isopropyl-, sek.-Butyl-, tert.-Butyl-, Isobutyl-alkohol; bevorzugt sind Methanol und Äthanol.

Das Wasserstoffperoxid wird zweckmäßig in Form seiner 5- bis 60-, vorzugsweise 20- bis 55-gewichtsprozentigen, wäßrigen Lösung verwendet. Gegebenenfalls kommen auch Stoffe in Betracht, die unter den Umsetzungsbedingungen Wasserstoffperoxid bilden, z.B. anorganische oder organische Peroxoverbindungen, wie Natriumperoxid, Kaliumperoxid, Magnesiumperoxid, Calciumperoxid, Zinkperoxid, Bariumperoxid, Bariumsuperoxid; Hydroperoxide wie $NaOOH \cdot 0,5 H_2O_2$, NH_4OOH ; entsprechende Hydrate, wie $CaO_2 \cdot 8H_2O$, Peroxohydrate wie

BaO₂ · H₂O₂ und BaO₂ · 2 H₂O₂; Natriumperoxodisulfat, Kaliumperoxodisulfat, Ammoniumperoxodisulfat, Ebenfalls können Wasserstoffperoxidanlagerungsverbindungen verwendet werden wie Natriumboratperoxohydrat. Gegebenenfalls können
5 Hilfsstoffe, wie Magnesiumsulfat oder Magnesiumchlorid zugesetzt werden.

Als Alkalialkanolate IV werden bevorzugt solche verwendet, in deren Formeln R² die vorgenannte bevorzugte Bedeutung
10 besitzt; geeignet sind z.B. die Alkalialkanolate der als beispielsweise geeignet vorgenannten Alkanole III. In der Regel wird man gleichzeitig ein bestimmtes Alkanol III und sein entsprechendes Alkalialkanolat IV verwenden. Bevorzugte Alkanolate sind das Kaliumalkanolat und Natriumalkanolat.
15 Die Alkanolate IV können in stöchiometrischer Menge oder im Überschuß, vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 5, insbesondere 2 bis 3 Mol Alkanolat IV je Mol Ausgangsstoff II verwendet werden. Anstelle der Alkanolate IV können auch Stoffe, die unter den Reaktionsbedingungen Alkanolate bilden,
20 den, z.B. Alkanol und Alkalihydrid, verwendet werden.

Die Umsetzung wird zweckmäßig bei einer Temperatur von -50 bis +80°C, vorzugsweise -10 bis +50°C, drucklos oder unter Druck, kontinuierlich oder diskontinuierlich durchgeführt.
25 Zweckmäßig wird man im Falle der flüssigen Alkanole III, insbesondere von Alkanolen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, das Reaktionsgemisch als Lösungsmedium verwenden und kein weiteres Lösungsmittel zusetzen. Gegebenenfalls verwendet man unter den Reaktionsbedingungen inerte Lösungsmittel.
30 Als Lösungsmittel kommen z.B. in Frage: aromatische Kohlenwasserstoffe, z.B. Toluol, Äthylbenzol, o-, m-, p-Xylol, Isopropylbenzol, Methylnaphthalin; Chlorbenzol, Fluorbenzol, Brombenzol, Jodbenzol, o-, p- und m-Dichlorbenzol, o-, p-, m-Dibrombenzol, o-, m- p-Chlortoluol, 1,2,4-Trichlorbenzol, 1,10-Dibromdekan, 1,4-Dibrombutan; Nitrokoh-
35

o-, m-, p-Chlornitrobenzol, o-Nitrotoluol; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid, Diäthylsulfoxid, Dimethylsulfon, Diäthylsulfon, Methyläthylsulfon, Tetramethylensulfon; Dimethylformamid; und entsprechende Gemische. Zweckmäßig verwendet man das Lösungsmittel in einer Menge von 400 bis 10 000 Gewichtsprozent, vorzugsweise von 600 bis 1 000 Gewichtsprozent, bezogen auf Ausgangsstoff II.

Die Reaktion kann wie folgt durchgeführt werden: Wasserstoffperoxid, die Ausgangsstoffe II, III und Stoff IV, gegebenenfalls im Gemisch mit Lösungsmitteln, werden bei der Reaktionstemperatur während 0,5 bis 2 Stunden gehalten. Dann wird der Endstoff aus dem Gemisch in üblicher Weise, z.B. durch fraktionierte Destillation, abgetrennt. Der Endstoff kann auch in folgender Weise isoliert werden: Nach Destillation des Lösungsmittels wird der Rückstand in Wasser aufgenommen und neutral gestellt, die wäßrige Lösung wird mit Methylchlorid extrahiert und der Extrakt destilliert.

Die nach dem Verfahren der Erfindung erhältlichen Anthranilsäurealkylester der Formel I sind wertvolle Ausgangsstoffe für die Herstellung von Schädlingsbekämpfungsmitteln, Farbstoffe und Pharmazeutika. So erhält man beispielsweise durch Umsetzung von Anthranilsäureestern mit Aminosulfonylchloriden und nachfolgender Cyclisierung die als Herbizide bekannten Benzothiadiazone (DOS 2 443 901). Ebenfalls kann man z.B. aus ihnen durch Umsetzung der Anthranilsäureester I mit Sulfamidsäurechloriden, die in der deutschen Offenlegungsschrift 21 04 682 beschriebenen o-Sulfamidobenzoesäuren herstellen. Durch Cyclisierung dieser Stoffe, z.B. nach dem in der deutschen Offenlegungsschrift 21 05 687 beschriebenen Verfahren, gelangt man zu den 2,1,3-Benzothiadiazin-4-on-2,2-dioxiden, deren Verwendung für Pflanzenschutzmittel und Pharmazeutika in derselben Patentschrift beschrieben ist. Die sehr guten herbiziden Eigenschaften

dieser Verbindungsklasse sind in der US-Patentschrift 3 621 017 sowie in der deutschen Patentschrift 19 37 551 und der deutschen Offenlegungsschrift 21 31 401 beschrieben.

- 5 Weiterhin können die Endstoffe I als Zusätze in Parfümen, Sonnenbrandölen, Brandsalben und als Alterungsschutz für Synthesekautschuk Verwendung finden. Bezüglich weiterer Verwendung wird auf die vorgenannten Veröffentlichungen und Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, Band 8,
10 Seite 375, verwiesen.

Die in den folgenden Beispielen aufgeführten Teile bedeuten Gewichtsteile. Sie verhalten sich zu Volumenteilen wie Kilogramm zu Liter.

15

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

- 20 Eine Suspension von 14,7 Teilen Isatin in 200 Teilen Methanol wird bei 0°C mit 20 Teilen 30-gewichtsprozentiger, methanolischer Natriummethylatlösung versetzt. Anschließend gibt man unter Kühlung bei -3°C 8 Teile 50-gewichtsprozentige, wäßrige Wasserstoffperoxidlösung zu, wobei sich die
25 zunächst dunkelviolette Lösung entfärbt. Man läßt das Gemisch 30 Minuten bei Raumtemperatur nachrühren, dampft das Lösungsmittel ab, versetzt den Rückstand mit Wasser und schüttelt das Gemisch mit Methylenchlorid aus. Nach Verdampfen des Methylenchlorids erhält man 12,4 Teile (82 %
30 der Theorie) Anthranilsäuremethylester vom Fp 21 bis 23°C.

Beispiel 2

- 35 Eine Lösung aus 32,2 Teilen 7-Methylisatin und 12 Teilen Natriummethylat in 400 Teilen Methanol wird bei 0°C lang-

7
sam mit 15 Teilen 50-gewichtsprozentiger Wasserstoffper-
oxidlösung versetzt. Nach Zugabe des Wasserstoffperoxids
wird das Gemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt
und wie in Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet. Man er-
5 hält 25,5 Teile (78 % der Theorie) 3-Methylantranilsäure-
methylester vom Fp 27 bis 29°C.

Beispiel 3

10 21,6 Teile 5,7-Dichlorisatin in 300 Teilen Methanol werden
bei -10°C mit 20 Teilen 30-gewichtsprozentiger, methanoli-
scher Natriummethylatlösung versetzt, wobei eine dunkel-
violette voluminöse Suspension entsteht. Anschließend gibt
man bei -3°C 7 Teile 50-gewichtsprozentige Wasserstoff-
15 peroxidlösung zu und rührt das Gemisch eine Stunde bei Raum-
temperatur nach. Die Lösung wird eingeeengt, der kristalline
Rückstand mit Wasser versetzt und abgesaugt. Man erhält
17,6 Teile (80 % der Theorie) 3,5-Dichlorantranilsäure-
methylester vom Fp 62 bis 63°C.

20

Beispiel 4

Analog Beispiel 3 erhält man aus 22,6 Teilen 5-Bromisatin
17,4 Teile (76 % der Theorie) 5-Bromantranilsäuremethyl-
25 ester vom Fp 73 bis 74°C.

Beispiel 5

19,2 Teile 5-Nitroisatin in 300 Teilen Methanol werden bei
30 0°C nacheinander mit 20 Teilen 30-gewichtsprozentiger,
methanolischer Natriummethylatlösung und 8 Teilen 50-ge-
wichtsprozentiger Wasserstoffperoxidlösung versetzt. Nach
Aufarbeitung, wie in Beispiel 3 beschrieben, erhält man
16 Teile (82 % der Theorie) 5-Nitroantranilsäuremethyl-
35 ester vom Fp 166 bis 168°C.

Beispiel 6

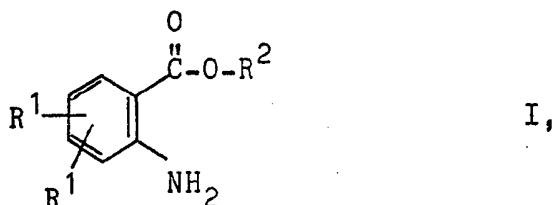
- 21,5 Teile 7-Trifluormethylisatin in 300 Teilen Methanol werden bei 0°C mit 20 Teilen 30-gewichtsprozentiger, methanolischer Natriummethylatlösung versetzt, wobei eine violette Lösung entsteht. Anschließend gibt man bei 0°C 8 Teile 50-gewichtsprozentige Wasserstoffperoxidlösung zu und rührt das Gemisch eine Stunde bei Raumtemperatur nach. Die rötliche Lösung wird eingeeengt, mit Wasser versetzt, anschließend mit Salzsäure auf pH 8 eingestellt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Einengen der Methylenchloridphase erhält man 16,2 Teile (74% der Theorie) 3-Trifluormethylanthransäuremethylester.
- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3,8 ppm (s), 6,4 (s, N-H₂), 6,6 (t), 7,5 (d), 7,95 (d).

Beispiel 7

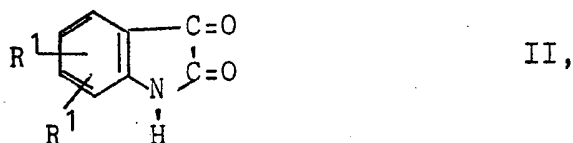
- 14,7 Teile Isatin in 250 Teilen n-Butanol und 100 Teilen Dimethylformamid werden bei 25°C mit 8,6 Teilen 50-Gewichtsprozentigem Natriumhydrid versetzt. Nach einer Stunde gibt man in die violette Lösung langsam 8 Teile 50-Gewichtsprozentige Wasserstoffperoxidlösung und läßt die Temperatur bis auf 50°C steigen. Anschließend läßt man eine Stunde nachrühren und arbeitet, wie in Beispiel 1 beschrieben, auf. Man erhält 10,8 Teile (56 % der Theorie) Anthranilsäure-n-butylester.
- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,8 - 1,8 ppm (m, 7H); 4,1 (t, 2H); 6,2 - 7,6 (m, 5H); 6,4 (s, NH₂).

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von Anthranilsäurealkylestern
der Formel



10 worin die einzelnen Reste R^1 gleich oder verschieden sein
können und jeweils ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom,
einen aliphatischen Rest, den Rest $-OR^3$, worin R^3 einen
aliphatischen Rest bedeutet, eine Nitrogruppe bezeichnen,
15 R^2 für einen aliphatischen Rest steht, dadurch gekennzeichnet,
daß man Isatine der Formel



worin R^1 die vorgenannte Bedeutung besitzt, mit Alkanolen
der Formel



worin R^2 die vorgenannte Bedeutung besitzt, und Wasser-
stoffperoxid in Gegenwart von Alkalialkanolaten der Formel



worin Z ein Alkaliatom bezeichnet und R^2 die vorgenannte
Bedeutung besitzt, umsetzt.