



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 242 222 A5

4(51) C 07 C 101/34
C 07 C 109/02

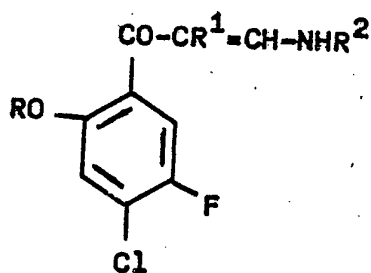
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 C / 286 189 6
(31) P3501247.1(22) 14.01.86
(32) 16.01.85(44) 21.01.87
(33) DE(71) siehe (73)
(72) Maurer, Fritz, Dr.; Grohe, Klaus, Dr., DE
(73) BAYER AG, 5090 Leverkusen, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von Aminoacrylsäure-Derivaten

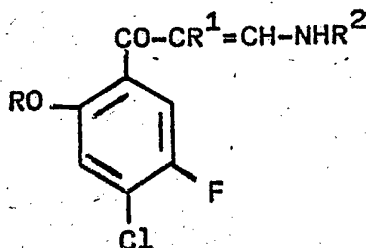
(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Aminoacrylsäure-Derivaten der Formel I, in welcher R, R¹ und R² die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben. Die Erfindung betrifft außerdem Verfahren zur Herstellung neuer Zwischenprodukte zur Durchführung dieses Verfahrens. Formel I



I

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung der neuen Aminoacrylsäure-Derivate der Formel (I)



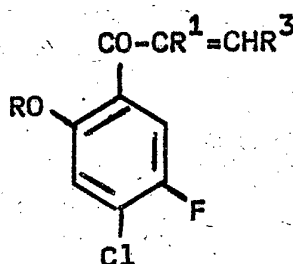
(I)

in welcher

R für Alkyl steht,

R¹ für Alkoxy-carbonyl steht und

R² für Alkyl, Cycloalkyl, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino steht, gekennzeichnet dadurch, daß man Acrylsäure-Derivate der Formel (II)



(II)

in welcher

R und R¹ die oben angegebenen Bedeutungen haben und

R³ für Alkoxy steht

mit Aminen der Formel (III)



(III)

in welcher

R² die oben angegebene Bedeutung hat,

gegebenenfalls in Gegenwart von inerten Verdünnungsmitteln umgesetzt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Aminoacrylsäure-Derivate, sowie ihre Verwendung als Zwischenprodukt zur Herstellung von Oxochinolincarbonsäure-Derivaten.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bereits bekannt, daß man Oxochinolincarbonsäure-Derivate erhalten kann, wenn man Aminoacrylsäure-Derivate als Zwischenprodukte einsetzt. Die Herstellung dieser Aminoacrylsäure-Derivate ist jedoch aufwendig und erfolgt in mehreren Stufen (vgl. z. B. EP-OS 78362).

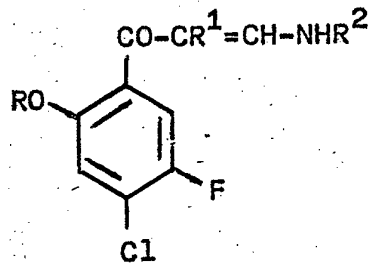
Ziel der Erfindung

Überraschenderweise können mit Hilfe der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) Oxochinolincarbonsäure-Derivate auf einfachere Weise und somit kostengünstiger hergestellt werden, als aus dem Stand der Technik bekannt ist (vgl. EP-OS 78362). Nach dem Stand der Technik werden die substituierten Benzoylessigsäureethylester hergestellt, indem man z. B. Trihalogenmethylbenzol-Derivate verseift, die Säure mit Thionylchlorid in das entsprechende Benzoylchlorid überführt und danach mit Malonsäurediethylester in Gegenwart von Magnesiumalkoholat zum Benzoylmalonester-Derivat umsetzt. Anschließend wird durch partielle Verseifung und Decarboxylierung im wäßrigen Medium mit katalytischen Mengen p-Toluolsulfonsäure der Benzoylessigsäureethylester gebildet. Die weitere Umsetzung der Benzoylessigsäureethylester erfolgt zunächst analog zu dem in EP-OS 78362 angegebenen Verfahren durch Umsetzung mit O-Ameisensäureester und anschließende Umsetzung mit Aminen. Danach erfolgt ein Ringschluß in Gegenwart von Säureakzeptoren und unter Abspaltung von Alkohol. Diese Verbindungen können anschließend nach bekannten Methoden zu den entsprechenden Oxochinolincarbonsäure-Derivaten weiterreagieren (vgl. z. B. EP-OS 78362).

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft:

1. Ein Verfahren zur Herstellung der neuen Aminoacrylsäure-Derivate der Formel (I)



(I)

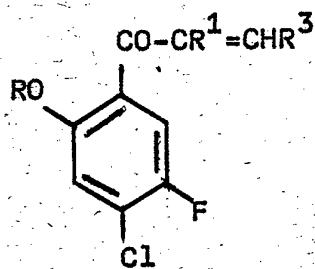
in welcher

R für Alkyl steht,

R¹ für Alkoxy-carbonyl steht und

R² für Alkyl, Cycloalkyl, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino steht,

das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Acrylsäure-Derivate der Formel (II)



(II)

in welcher

R und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben und

R³ für Alkoxy steht

mit Aminen der Formel (III)



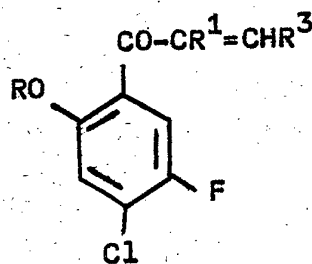
(III)

in welcher

R² die oben angegebene Bedeutung hat,

gegebenenfalls in Gegenwart von inerten Verdünnungsmitteln umsetzt.

2. Ein Verfahren zur Herstellung der neuen Acrylsäure-Derivate der Formel (II),

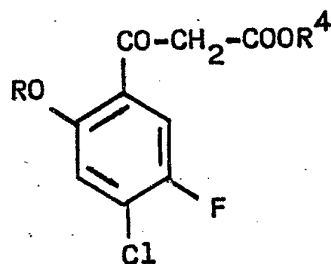


(II)

in welcher

R, R¹ und R³ die oben angegebenen Bedeutungen haben,

das dadurch gekennzeichnet ist, daß man 2-Alkoxy-4-chlor-5-fluor-benzoylessigsäureester der Formel (IV)



(IV)

in welcher

R die oben angegebene Bedeutung hat und

R⁴ für Alkyl steht,

mit Orthoameisensäureestern der Formel (V)



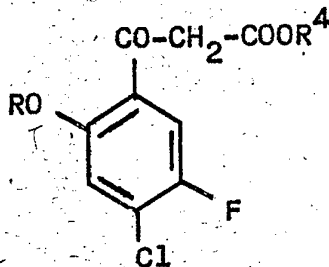
(V)

in welcher

R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

in Gegenwart von Acetanhydrid und gegebenenfalls in Gegenwart von Verdünnungsmitteln umgesetzt.

3. Ein Verfahren zur Herstellung der neuen 2-Alkoxy-4-chlor-5-fluor-benzoylessigsäureester der Formel (IV),

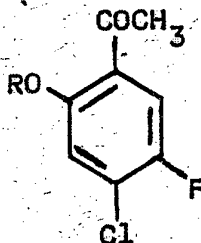


(IV)

in welcher

R und R^4 die bei 2. angegebenen Bedeutungen haben,

das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Acetophenone der Formel (VI)

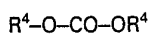


(VI)

in welcher

R die oben angegebene Bedeutung hat,

mit Kohlensäuredialkylestern der Formel (VII)



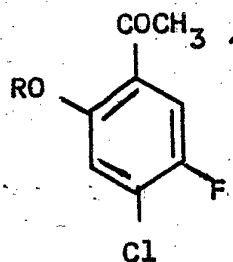
(VII)

in welcher

R^4 die oben angegebene Bedeutung hat,

in Gegenwart von starken Basen umgesetzt.

4. Ein Verfahren zur Herstellung der Acetophenone der Formel (VI),

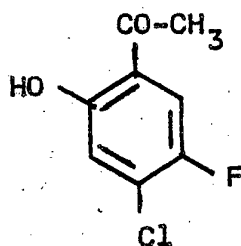


(VI)

in welcher

R die oben angegebene Bedeutung hat,

das dadurch gekennzeichnet ist, daß man 4-Chlor-5-fluor-2-hydroxyacetophenon der Formel (VIII)



(VIII)

a) mit Allylhalogeniden der Formel (IX)



(IX)

in welcher

R die oben angegebene Bedeutung hat und
Hal für Halogen steht,
oder

β) mit Dialkylsulfaten der Formel (X)

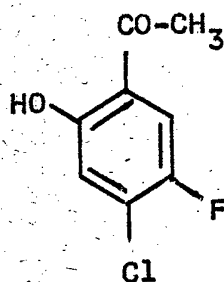


(X)

in welcher

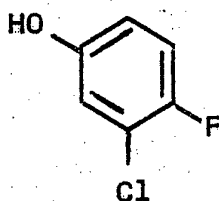
R die oben angegebene Bedeutung hat,
in Gegenwart von Säureakzeptoren und in Gegenwart von Verdünnungsmitteln umgesetzt.

5. Verfahren zur Herstellung von 4-Chlor-5-fluor-2-hydroxyacetophenon der Formel (VIII)



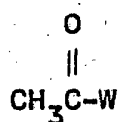
(VIII)

dadurch gekennzeichnet, daß man 3-Chlor-4-fluorphenol der Formel (XI)



(XI)

mit Acetylierungsmitteln der Formel (XII)



(XII)

in welcher

W für Halogen oder den Rest CH_3-COO- steht,
in Gegenwart von Acylierungskatalysatoren und gegebenenfalls in Gegenwart von Verdünnungsmitteln umgesetzt.

6. Die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß 1 (oben), zur Herstellung von Oxochinolin-carbonsäure-Derivaten, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der Formel (I) cyclisiert und anschließend nach bekannten Methoden zu Oxochinolin-carbonsäure-Derivaten umsetzt (vgl. z. B. EP-OS 78362).

Die Erfindung betrifft vorzugsweise Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R für C_1-C_4 -Alkyl steht,

R^1 für C_1-C_4 -Alkoxy-carbonyl steht und

R^2 für C_1-C_4 -Alkyl, C_3-C_6 -Cycloalkyl, Amino C_1-C_4 -Alkyl-amino oder Di- (C_1-C_4) -Alkyl-amino steht.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel (I)

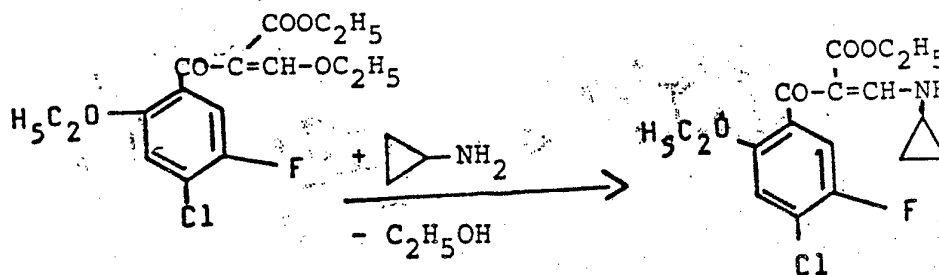
in welcher

R für Methyl, Ethyl oder n-Propyl steht,

R^1 für Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl oder n-Propoxy-carbonyl steht und

R^2 für Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Amino (C_1-C_2) -Alkyl-amino oder Di- (C_1-C_2) -Alkyl-amino steht.

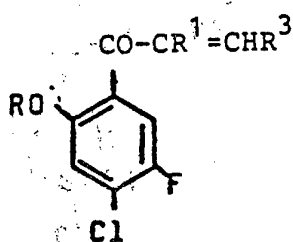
Verwendet man beispielsweise für das erfindungsgemäße Verfahren (2) zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) 3-Ethoxy-2-(4-chlorfluor-2-ethoxy-benzoyl)-acrylsäureethylester und Cyclopropylamin als Ausgangsstoffe, so kann die Reaktion durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



Die als Ausgangsstoffe für das erfindungsgemäße Verfahren (2) zu verwendenden Acrylsäure-Derivate sind durch die Formel (II) allgemein definiert. In dieser Formel stehen R und R¹ bevorzugt für diejenigen Reste, welche oben für Formel (I) angegeben sind. R³ steht in dieser Formel für Alkoxy. Bevorzugt steht R³ für C₁-C₄-Alkoxy.

Die Verbindungen der Formel (II) sind neu. Sie lassen sich gemäß 4 (oben) herstellen (siehe weiter unten).

Als Beispiele für die Verbindungen der Formel (II) seien genannt:



(II)

Tabelle 1

R	R ¹	R ³	R	R ¹	R ³
CH ₃	-COOCH ₃	OCH ₃	CH ₃	-COOCH ₃	OC ₂ H ₅
C ₂ H ₅	-COOCH ₃	OCH ₃	C ₂ H ₅	-COOCH ₃	OC ₂ H ₅
n-C ₃ H ₇	-COOCH ₃	OCH ₃	n-C ₃ H ₇	-COOCH ₃	OC ₂ H ₅
i-C ₄ H ₉	-COOC ₃ H ₇ -i	OCH ₃	i-C ₄ H ₉	-COOC ₃ H ₇ -i	OC ₂ H ₅
sec.-C ₄ H ₉	-COOC ₃ H ₇ -i	OCH ₃	sec.-C ₄ H ₉	-COOC ₃ H ₇ -i	OC ₂ H ₅
tert.-C ₄ H ₉	-COOC ₃ H ₇ -i	OCH ₃	tert.-C ₄ H ₉	-COOC ₃ H ₇ -i	OC ₂ H ₅
CH ₃	-COOC ₄ H ₉ -n	OCH ₃	CH ₃	-COOC ₄ H ₉ -n	OC ₂ H ₅
C ₂ H ₅	-COOC ₄ H ₉ -n	OCH ₃	C ₂ H ₅	-COOC ₄ H ₉ -n	OC ₂ H ₅
n-C ₃ H ₇	-COOC ₄ H ₉ -n	OCH ₃	n-C ₃ H ₇	-COOC ₄ H ₉ -n	OC ₂ H ₅
i-C ₃ H ₇	-COOC ₄ H ₉ -n	OCH ₃	i-C ₃ H ₇	-COOC ₄ H ₉ -n	OC ₂ H ₅
n-C ₄ H ₉	-COOC ₄ H ₉ -n	OCH ₃	n-C ₄ H ₉	-COOC ₄ H ₉ -n	OC ₂ H ₅
i-C ₄ H ₉	-COOC ₄ H ₉ -n	OCH ₃	i-C ₄ H ₉	-COOC ₄ H ₉ -n	OC ₂ H ₅
sec.-C ₄ H ₉	-COOC ₄ H ₉ -n	OCH ₃	sec.-C ₄ H ₉	-COOC ₄ H ₉ -n	OC ₂ H ₅
tert.-C ₄ H ₉	-COOC ₄ H ₉ -n	OCH ₃	tert.-C ₄ H ₉	-COOC ₄ H ₉ -n	OC ₂ H ₅
CH ₃	-COOCH ₃	OC ₃ H ₇ -n	CH ₃	-COOC ₃ H ₇ -n	OC ₃ H ₇ -n
C ₂ H ₅	-COOCH ₃	OC ₃ H ₇ -n	C ₂ H ₅		OC ₃ H ₇ -n
n-C ₃ H ₇	-COOCH ₃	OC ₃ H ₇ -n	i-C ₃ H ₇		OC ₃ H ₇ -n
i-C ₃ H ₇	-COOCH ₃	OC ₃ H ₇ -n	n-C ₄ H ₉		OC ₃ H ₇ -n
n-C ₄ H ₉	-COOCH ₃	OC ₃ H ₇ -n	i-C ₄ H ₉		OC ₃ H ₇ -n
i-C ₄ H ₉	-COOCH ₃	OC ₃ H ₇ -n	sec.-C ₄ H ₉		OC ₃ H ₇ -n
sec.-C ₄ H ₉	-COOCH ₃	OC ₃ H ₇ -n	tert.-C ₄ H ₉		OC ₃ H ₇ -n
tert.-C ₄ H ₉	-COOCH ₃	OC ₃ H ₇ -n	CH ₃	-COOC ₃ H ₇ -i	OC ₃ H ₇ -n
i-C ₃ H ₇	-COOCH ₃	OCH ₃	C ₂ H ₅	-COOC ₃ H ₇ -i	OC ₃ H ₇ -n
n-C ₃ H ₉	-COOCH ₃	OCH ₃	n-C ₃ H ₇	-COOC ₃ H ₇ -i	OC ₃ H ₇ -n
i-C ₄ H ₉	-COOCH ₃	OCH ₃	i-C ₃ H ₇	-COOC ₃ H ₇ -i	OC ₃ H ₇ -n
sec.-C ₄ H ₉	-COOCH ₃	OCH ₃	n-C ₄ H ₉	-COOC ₃ H ₇ -i	OC ₃ H ₇ -n
tert.-C ₄ H ₉	-COOCH ₃	OCH ₃	i-C ₄ H ₉	-COOC ₃ H ₇ -i	OC ₃ H ₇ -n
CH ₃	-COOC ₂ H ₅	OCH ₃	sec.-C ₄ H ₉	-COOC ₃ H ₇ -i	OC ₃ H ₇ -n
C ₂ H ₅	-COOC ₂ H ₅	OCH ₃	i-C ₃ H ₇	-COOCH ₃	OC ₂ H ₅
			n-C ₄ H ₉	-COOCH ₃	OC ₂ H ₅
			i-C ₄ H ₉	-COOCH ₃	OC ₂ H ₅
			sec.-C ₄ H ₉	-COOCH ₃	OC ₂ H ₅
			tert.-C ₄ H ₉	-COOCH ₃	OC ₂ H ₅
			CH ₃	-COOC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅
			C ₂ H ₅	-COOC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅

R	R ¹	R ³	R	R ¹	R ³
n-C ₃ H ₇	-COOC ₂ H ₅	OCH ₃	n-C ₃ H ₇	-COOC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅
i-C ₃ H ₇	-COOC ₂ H ₅	OCH ₃	i-C ₃ H ₇	-COOC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅
n-C ₄ H ₉	-COOC ₂ H ₅	OCH ₃	n-C ₄ H ₉	-COOC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅
i-C ₄ H ₉	-COOC ₂ H ₅	OCH ₃	i-C ₄ H ₉	-COOC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅
sec.-C ₄ H ₉	-COOC ₂ H ₅	OCH ₃	sec.-C ₄ H ₉	-COOC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅
tert.-C ₄ H ₉	-COOC ₂ H ₅	OCH ₃	tert.-C ₄ H ₉	-COOC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅
CH ₃	-COOC ₃ H _{7-n}	OCH ₃	CH ₃	-COOC ₃ H _{7-n}	OC ₂ H ₅
C ₂ H ₅	-COOC ₃ H _{7-n}	OCH ₃	C ₂ H ₅	-COOC ₃ H _{7-n}	OC ₂ H ₅
n-C ₃ H ₇	-COOC ₃ H _{7-n}	OCH ₃	n-C ₃ H ₇	-COOC ₃ H _{7-n}	OC ₂ H ₅
i-C ₃ H ₇	-COOC ₃ H _{7-n}	OCH ₃	i-C ₃ H ₇	-COOC ₃ H _{7-n}	OC ₂ H ₅
n-C ₄ H ₉	-COOC ₃ H _{7-n}	OCH ₃	n-C ₄ H ₉	-COOC ₃ H _{7-n}	OC ₂ H ₅
i-C ₄ H ₉	-COOC ₃ H _{7-n}	OCH ₃	i-C ₄ H ₉	-COOC ₃ H _{7-n}	OC ₂ H ₅
sec.-C ₄ H ₉	-COOC ₃ H _{7-n}	OCH ₃	sec.-C ₄ H ₉	-COOC ₃ H _{7-n}	OC ₂ H ₅
tert.-C ₄ H ₉	-COOC ₃ H _{7-n}	OCH ₃	tert.-C ₄ H ₉	-COOC ₃ H _{7-n}	OC ₂ H ₅
CH ₃	-COOC ₃ H _{7-i}	OCH ₃	CH ₃	-COOC ₃ H _{7-i}	OC ₂ H ₅
C ₂ H ₅	-COOC ₃ H _{7-i}	OCH ₃	C ₂ H ₅	-COOC ₃ H _{7-i}	OC ₂ H ₅
n-C ₃ H ₇	-COOC ₃ H _{7-i}	OCH ₃	n-C ₃ H ₇	-COOC ₃ H _{7-i}	OC ₂ H ₅
i-C ₃ H ₇	-COOC ₃ H _{7-i}	OCH ₃	i-C ₃ H ₇	-COOC ₃ H _{7-i}	OC ₂ H ₅
n-C ₄ H ₉	-COOC ₃ H _{7-i}	OCH ₃	n-C ₄ H ₉	-COOC ₃ H _{7-i}	OC ₂ H ₅
CH ₃	-COOC ₂ H ₅	OC ₃ H _{7-n}	tert.-C ₄ H ₉	-COOC ₃ -	OC ₃ H _{7-n}
				H _{7-i}	
C ₂ H ₅	-COOC ₂ H ₅	OC ₃ H _{7-n}	CH ₃	-COOC ₄ -	OC ₃ H _{7-n}
				H _{9-n}	
n-C ₄ H ₇	-COOC ₂ H ₅	OC ₃ H _{7-n}	C ₂ H ₅	-COOC ₄ -	OC ₃ H _{7-n}
				H _{9-n}	
i-C ₃ H ₇	-COOC ₂ H ₅	OC ₃ H _{7-n}	n-C ₃ H ₇	-COOC ₄ -	OC ₃ H _{7-n}
				H _{9-n}	
n-C ₄ H ₉	-COOC ₂ H ₅	OC ₃ H _{7-n}	i-C ₃ H ₇	-COOC ₃ -	OC ₃ H _{7-n}
				H _{9-n}	
i-C ₄ H ₉	-COOC ₂ H ₅	OC ₃ H _{7-n}	n-C ₄ H ₉	-COOC ₄ -	OC ₃ H _{7-n}
				H _{9-n}	
sec.-C ₄ H ₉	-COOC ₂ H ₅	OC ₃ H _{7-n}	i-C ₄ H ₉	-COOC ₄ -	OC ₃ H _{7-n}
				H _{9-n}	
tert.-C ₄ H ₉	-COOC ₂ H ₅	OC ₃ H _{7-n}	sec.-C ₄ H ₉	-COOC ₄ -	OC ₃ H _{7-n}
				H _{9-n}	
			tert.-C ₄ H ₉	-COOC ₄ -	OC ₃ H _{7-n}
				H _{9-n}	

Die für das erfindungsgemäße Verfahren (2) außerdem als Ausgangsstoffe zu verwendenden Amine sind durch die Formel (III) allgemein definiert. In dieser Formel steht R² bevorzugt für diejenigen Reste, welche oben bei der Formel (I) angegeben sind. Die Verbindungen der Formel (III) sind allgemein bekannte Verbindungen der organischen Chemie.

Als Beispiele für die Verbindungen der Formel (III) seien genannt:

Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, i-Pentyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Cyclopropyl-, Cyclopentyl- und Cyclohexylamin; Hydrazin, Methylhydrazin, 1,1-Dimethylhydrazin, Ethylhydrazin und 1,1-Diethylhydrazin.

Das erfindungsgemäße Verfahren (2) zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel (I) wird bevorzugt unter Verwendung von Verdünnungsmitteln durchgeführt. Als Verdünnungsmittel kommen praktisch alle inerten organischen Lösungsmittel in Frage.

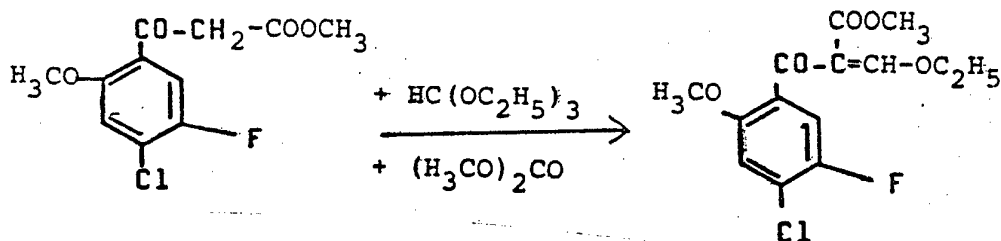
Hierzu gehören insbesondere aliphatische und aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Petrolether, Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Xylol, Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol, o-Dichlorbenzol, Ether wie Diethyl- und Dibutylether, Glycoldimethylether und Diglycoldimethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan und Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Glykol.

Das erfindungsgemäße Verfahren (2) wird im allgemeinen bei Temperaturen zwischen -20°C und +50°C durchgeführt.

Bevorzugt wird der Bereich zwischen -10°C und 30°C. Die Umsetzungen werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (2) werden die Ausgangsstoffe gewöhnlich annähernd in äquimolaren Mengen eingesetzt. Ein Überschuß der einen oder anderen Reaktionskomponente bringt keine wesentlichen Vorteile. Die Aufarbeitung geschieht nach üblichen Methoden.

Verwendet man beispielsweise für das erfindungsgemäße Verfahren (4) zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (II) 4-Chlor-5-fluor-2-methoxy-benzoylessigsäuremethylester und Orthoameisensäuretriethylester als Ausgangsstoffe, so kann die Reaktion durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



Die als Ausgangsstoffe für das erfindungsgemäße Verfahren (4) zu verwendenden 2-Alkoxy-4-chlor-5-fluorbenzoylessigsäureester sind durch die Formel (IV) allgemein definiert. In dieser Formel steht R bevorzugt für diejenigen Reste, welche oben für Formel (I) angegeben sind.

R⁴ steht in dieser Formel für Alkyl. Bevorzugt steht R⁴ für C₁-C₄-Alkyl, besonders bevorzugt für Methyl, Ethyl, Isopropyl, Butyl. Die Verbindungen der Formel (IV) sind neu. Sie lassen sich gemäß 6 (oben) herstellen (siehe weiter unten).

Als Beispiele für die Verbindungen der Formel (IV) seien genannt:

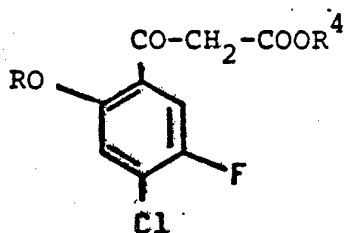


Tabelle 2

R	R ⁴	R	R ⁴	R	R ⁴
CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	n-C ₃ H ₇
C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇
n-C ₃ H ₇	CH ₃	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇
i-C ₃ H ₇	CH ₃	i-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇
n-C ₄ H ₉	CH ₃	n-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	n-C ₄ H ₉	n-C ₃ H ₇
i-C ₄ H ₉	CH ₃	i-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	i-C ₄ H ₉	n-C ₃ H ₇
sec.-C ₄ H ₉	CH ₃	sec.-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	sec.-C ₄ H ₉	n-C ₃ H ₇
tert.-C ₄ H ₉	CH ₃	tert.-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	tert.-C ₄ H ₉	n-C ₃ H ₇

Die für das erfindungsgemäße Verfahren (4) außerdem als Ausgangsstoffe zu verwendenden Orthoameisensäureester sind durch die Formel (V) allgemein definiert. R³ steht in dieser Formel für Alkoxy. Bevorzugt steht R³ für C₁-C₄-Alkoxy.

Die Verbindungen der Formel (V) sind allgemein bekannte Verbindungen der organischen Chemie.

Als Beispiele für die Verbindungen der Formel (V) seien genannt:

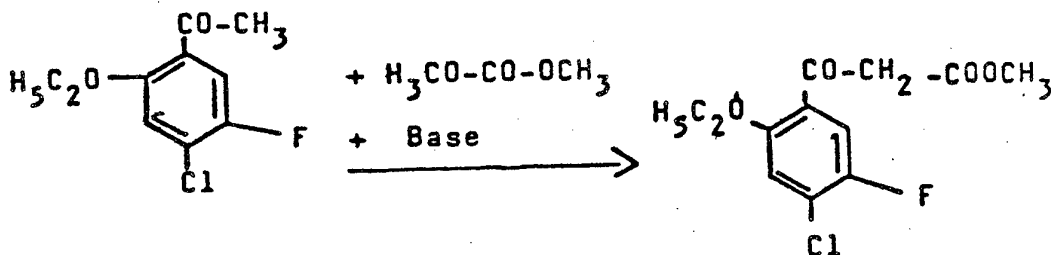
Orthoameisensäure-methylester, -ethylester und -propylester.

Das erfindungsgemäße Verfahren (4) zur Herstellung der Verbindungen der Formel (II) wird bevorzugt ohne Verdünnungsmittel durchgeführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren (4) wird im allgemeinen bei Temperaturen zwischen 80°C und 180°C durchgeführt. Bevorzugt wird der Bereich zwischen 100°C und 160°C. Die Umsetzungen werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (4) zur Herstellung der Verbindungen der Formel (II) setzt man auf 1 Mol der Verbindung der Formel (IV), 1 bis 2 Mol, vorzugsweise 1,3 bis 1,7 Mol Orthoameisensäureester der Formel (V) und 2 bis 3 Mol, vorzugsweise 2 bis 2,5 Mol Acetanhydrid ein. Die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes geschieht nach üblichen Methoden. Das Reaktionsprodukt kann auch ohne weitere Reinigung für die nächste Umsetzung eingesetzt werden.

Verwendet man beispielsweise für das erfindungsgemäße Verfahren (6) 2-Ethoxy-4-chlor-5-fluor-acetophenon und Kohlensäuredimethylester als Ausgangsstoffe, so kann die Reaktion durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



Die als Ausgangsstoffe für das erfindungsgemäße Verfahren (6) zu verwendenden Acetophenone sind durch die Formel (VI) allgemein definiert. In dieser Formel steht R bevorzugt für diejenigen Reste, welche oben für Formel (I) angegeben sind.

Die Verbindungen der Formel (VI) sind neu. Sie lassen sich gemäß 8 (oben) herstellen (siehe weiter unten).

Als Beispiele für die Verbindungen der Formel (VI) seien genannt:

4-Chlor-5-fluor-2-methoxy-, 4-Chlor-5-fluor-2-ethoxy-, 4-Chlor-5-fluor-2-n-propoxy-, 4-Chlor-5-fluor-2-i-propoxy-, 4-Chlor-5-fluor-2-n-butoxy-, 4-Chlor-5-fluor-2-i-butoxy-, 4-Chlor-5-fluor-2-sec.-butoxy- und 4-Chlor-5-fluor-2-tert.-butoxy-acetophenon. Die für das erfindungsgemäße Verfahren (6) außerdem als Ausgangsstoffe zu verwendenden Kohlsäuredialkylester sind durch die Formel (VII) allgemein definiert. In dieser Formel steht R^4 für Alkyl. Bevorzugt steht R^4 für C_1 - C_4 -Alkyl.

Die Verbindungen der Formel (VII) sind bekannte Verbindungen der organischen Chemie.

Als Beispiele für die Verbindungen der Formel (VII) seien genannt:

Kohlensäuredimethylester, Kohlensäurediethylester und Kohlensäuredi-n-propylester.

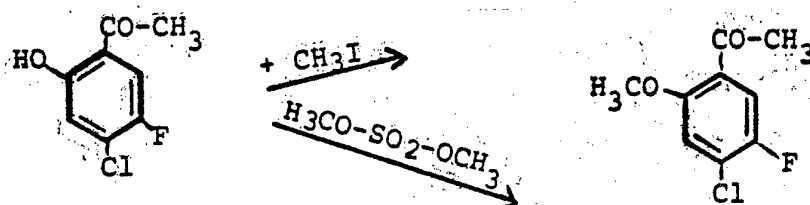
Das erfindungsgemäße Verfahren (6) zur Herstellung der Verbindungen der Formel (IV) wird vorzugsweise ohne Verdünnungsmittel durchgeführt. Bevorzugt wird in Gegenwart von überschüssigem Kohlensäuredialkylester der Formel (VII) gearbeitet.

Das erfindungsgemäße Verfahren (6) wird in Gegenwart von starken Basen durchgeführt. Besonders bewährt haben sich Alkalialkoholate, wie Natrium- und Kaliummetholat oder -ethylat und Kalium-tert.-butylat und Alkalihydroxide, wie Natrium- und Kaliumhydroxid.

Das erfindungsgemäße Verfahren (6) wird im allgemeinen bei Temperaturen zwischen 0°C und 140°C durchgeführt. Bevorzugt wird der Bereich zwischen 20°C und 120°C . Die Umsetzungen werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren (6) setzt man auf 1 Mol der Verbindung der Formel (VI), 1 bis 3 Mol, vorzugsweise 1 bis 2,0 Mol einer starken Base und 5 bis 30 Mol, vorzugsweise 10 bis 25 Mol Kohlensäuredialkylester der Formel (VII) ein. Die Aufarbeitung erfolgt nach üblichen Methoden.

Verwendet man beispielsweise für das erfindungsgemäße Verfahren (8) 4-Chlor-5-fluor-2-hydroxyacetophenon der Formel (VIII) und Methyljodid bzw. Dimethylsulfat als Ausgangsstoffe, so kann die Reaktion durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



Das als Ausgangsverbindung für das erfindungsgemäße Verfahren (8) zu verwendende 4-Chlor-5-fluor-2-hydroxyacetophenon der Formel (VIII) ist neu. Die Verbindung läßt sich gemäß 10 (oben) herstellen (genaue Beschreibung siehe weiter unten).

Die für das erfindungsgemäße Verfahren (8) außerdem als Ausgangsstoffe zu verwendenden Alkylhalogenide bzw.

Dialkylsulfate sind durch die Formel (IX) bzw. (X) allgemein definiert. In dieser Formel steht R bevorzugt für diejenigen Reste welche oben für Formel (I) angegeben sind.

Die Verbindungen der Formeln (IX) und (X) sind allgemein bekannte Verbindungen der organischen Chemie. Als Beispiele für die Alkylhalogenide der Formel (IX) seien genannt:

Methylchlorid, Methylbromid, Methyljodid, Ethylbromid, Ethyljodid, n-Propylbromid, n-Propyljodid, i-Propylbromid, i-Propyljodid, n-Butylbromid, n-Butyljodid, i-Butylbromid, i-Butyljodid, sec.-Butylbromid, sec.-Butyljodid, tert.-Butylbromid und tert.-Butyljodid.

Als Beispiele für die Dialkylsulfate der Formel (X) seien genannt:

Dimethylsulfat, Diethylsulfat und Di-n-propylsulfat.

Das erfindungsgemäße Verfahren (8) zur Herstellung der Verbindungen der (VI) wird vorzugsweise in Gegenwart von Wasser oder polaren organischen Solventien durchgeführt. Bevorzugt in Betracht kommen hierbei Ketone, wie z. B. Aceton, Methyl-ethylketon, Methylisopropylketon und Methyl-isobutylketon, ferner Nitrile wie z. B. Acetonitril und Propionitril, außerdem Amide, wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, sowie Ether, wie Diethyl- und Dibutylether, Glycoldimethylether und Diglycoldimethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan.

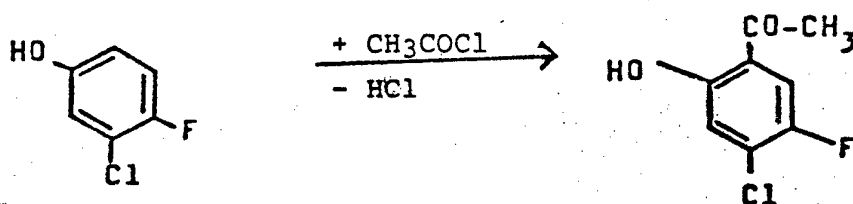
Als Säureakzeptoren können bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (8) vorzugsweise stark basische, jedoch schwach nucleophile Stoffe eingesetzt werden. Bevorzugt infrage kommen Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Calciumhydrid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat sowie Calciumcarbonat und Diazabicyclooctan (DABCO), Diazabicyclononen (DBN) und Diazabicycloundecen (DBU).

Die Reaktionstemperatur kann beim erfindungsgemäßen Verfahren (8) zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel (II) innerhalb eines größeren Bereiches variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen 0°C und $+100^\circ\text{C}$, vorzugsweise zwischen 0°C und 80°C . Das erfindungsgemäße Verfahren (8) wird im allgemeinen unter Normaldruck durchgeführt.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (8) setzt man auf 1 Mol der Verbindung der Formel (VIII), 1 bis 1,5 Mol, vorzugsweise 1 bis 1,2 Mol, Alkylierungsmittel der Formel (IX) bzw. (X) und 1 bis 1,5 Mol, vorzugsweise 1 bis 1,2 Mol, Säureakzeptor ein.

Die Umsetzungen werden im allgemeinen in einem geeigneten Verdünnungsmittel und gegebenenfalls in Gegenwart eines Säureakzeptors durchgeführt. Die Aufarbeitung geschieht nach üblichen Methoden.

Verwendet man beispielsweise für das erfindungsgemäße Verfahren (10) 3-Chlor-4-fluorphenol und Acetylchlorid als Ausgangsstoffe, so kann die Reaktion durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



Für das Verfahren (10) wird die Verbindung 3-chlor-4-fluorphenol der Formel (XI) als Ausgangsverbindung verwendet.

3-Chlor-4-fluorphenol ist eine allgemein bekannte Verbindung der organischen Chemie.

Die für das Verfahren (10) außerdem als Ausgangsstoffe zu verwendenden Acetylierungsmittel sind durch die Formel (XII) allgemein definiert. In dieser Formel steht W für Halogen, wie insbesondere Fluor, Chlor oder Brom oder für den Rest CH_3COO .

Die Verbindungen der Formel (XII) sind allgemein bekannte Verbindungen der organischen Chemie.

Als Beispiele für die Verbindungen der Formel (XII) seien genannt:

Acetyl-fluorid, -chlorid und -bromid und Essigsäureanhydrid.

Die Acylierung wird in Gegenwart bekannter Acylierungskatalysatoren durchgeführt. Als Acylierungskatalysatoren kommen für das Verfahren (10) bevorzugt Friedel-Crafts-Katalysatoren infrage. Hierzu gehören Aluminiumhalogenide, wie Aluminiumtrichlorid sowie Bortrifluorid.

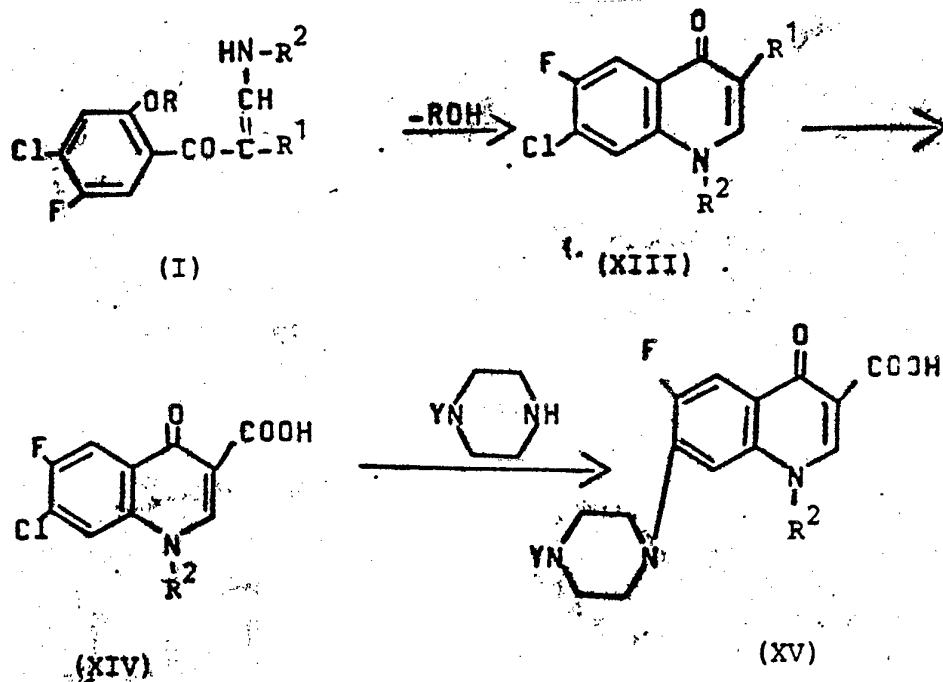
Das erfindungsgemäße Verfahren (10) wird bevorzugt ohne Verdünnungsmittel durchgeführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren (10) wird im allgemeinen bei Temperaturen zwischen 0°C und 120°C durchgeführt. Bevorzugt wird der Bereich zwischen 20°C und 100°C . Die Umsetzungen werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (10) setzt man auf 1 Mol 3-Chlor-4-fluorphenol der Formel (XI), 1 bis 2,2 Mol, vorzugsweise 1 bis 1,8 Mol, Acetylierungsmittel der Formel (XII) und 1 bis 3,5 Mol, vorzugsweise 1 bis 2,8 Mol, Acylierungskatalysator ein.

Die Aufarbeitung erfolgt in üblicher Weise z. B. durch Zugabe von Eis oder Eiswasser zum Reaktionsgemisch nach beendeter Reaktion und durch Absaugen des erkalteten Produkts.

Die Verbindungen der Formel (I) können als Zwischenprodukte für die Synthese von Oxochinolin-carbonsäure-Derivaten verwendet werden, die eine hervorragende bakterizide Wirksamkeit besitzen (vgl. z. B. EP-OS 78362). Diese lassen sich daraus gemäß folgendem Formelschema herstellen:



Y = H, Alkyl

Die Cyclisierung der Verbindungen der Formel (I) zu den bekannten Verbindungen der Formel (XIII) wird in Gegenwart von Verdünnungsmitteln und in Gegenwart von Säureakzeptoren bei Temperaturen zwischen 60°C bis 300°C vorzugsweise bei 80°C bis 180°C , durchgeführt.

Als Verdünnungsmittel können Dioxan, Dimethylsulfoxid, N-Methyl-pyrrolidion, Sulfolan, Hexamethylphosphorsäuretriamid und bevorzugt N,N-Dimethylformamid verwendet werden.

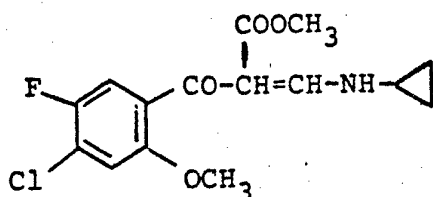
Als Säureakzeptoren kommen für diese Umsetzung Kalium-tert.-butanolat, Butyl-lithium, Lithium-phenyl, Phenylmagnesiumbromid, Natriummethylat, Natriumhydrid und besonders bevorzugt Kalium- oder Natriumcarbonat in Betracht.

Bei der Durchführung der Cyclisierung setzt man auf 1 Mol der Verbindung der Formel (I) 1 bis 1,6 Mol, vorzugsweise 1 bis 1,3 Mol Säureakzeptor ein.

Die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes erfolgt in üblicher Weise. Die weiteren Umsetzungen der Verbindungen der Formel (XIII) zu den bekannten Verbindungen der Formeln (XIV) und (XV) sind bereits beschrieben worden (vgl. z. B. EP-OS 78362 und EP-OS 113092).

Herstellungsbeispiele

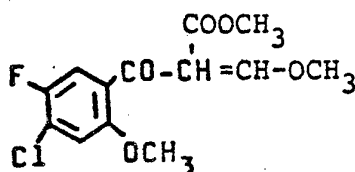
Beispiel 1



Eine Lösung von 10,3 g (0,034 Mol) 2-(4-Chlor-5-fluor-2-methoxy-benzoyl)-3-methoxy-acrylsäuremethylester in 40 ml Ethanol wird unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit 2 g (0,034 Mol) Cyclopropylamin versetzt und 2 Stunden bei 20°C weitergerührt. Der Niederschlag wird kalt abgesaugt und mit wenig Ethanol nachgewaschen. Man erhält 5,5 g (48,6% der Theorie) 2-(4-Chlor-5-fluor-2-methoxy-benzoyl)-3-cyclopropylamino-acrylsäuremethylester vom Schmelzpunkt 128°C–132°C.

Herstellung der Verbindungen der Formel (II)

Beispiel (II-1)

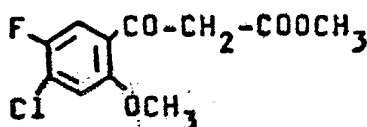


Ein Gemisch aus 9,6 g (0,037 Mol) 4-Chlor-5-fluor-2-methoxy-benzoylessigsäuremethylester, 5,5 g (0,054 Mol) Orthoameisensäuretrimethylester und 8,7 g (0,087 Mol) Essigsäureanhydrid wird 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend werden bei Normaldruck im Wasserstrahlvakuum und zuletzt im Hochvakuum bei einer Badtemperatur von 120°C bis 130°C die flüchtigen Bestandteile abdestilliert.

Man erhält 10,3 g roher 2-(4-Chlor-5-fluor-2-methoxy-benzoyl)-3-methoxy-acrylsäuremethylester. Das Produkt kann ohne weitere Aufarbeitung in die nächste Reaktionsstufe eingesetzt werden.

Herstellung der Verbindungen der Formel (IV)

Beispiel (IV-1)

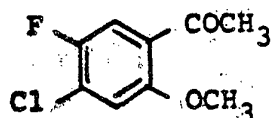


Aus einer Mischung von 210 ml Kohlensäuredimethylester und 8,9 g (0,165 Mol) Natriummethylat destilliert man 30 ml Kohlensäuredimethylester ab und tropft dann unter Sieden innerhalb von 3 Stunden eine Lösung von 30,4 g (0,15 Mol) 4-Chlor-5-fluor-2-methoxy-acetophenon in 75 ml Kohlensäuredimethylester zum Reaktionsgemisch. Das bei der Reaktion entstehende Methanol wird dabei über eine Kolonne abdestilliert. Nach der Zugabe wird noch 3 Stunden unter Rückfluß gekocht, dann destilliert man das Lösungsmittel im Vakuum ab. Den Rückstand löst man in 500 ml Wasser, gibt bei 10°C konzentrierte Salzsäure zu, bis ein pH von 6 erreicht ist und extrahiert dann zweimal mit je 200 ml Methylenchlorid. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und dann im Hochvakuum bei 120°C andestilliert. Auf diese Weise erhält man 2,4 g des eingesetzten 4-Chlor-5-fluor-2-methoxy-acetophenons zurück.

Als Rückstand bleiben 32 g (89% der Theorie) 4-Chlor-5-fluor-2-methoxy-benzoylessigsäuremethylester in Form eines hellbraunen Pulvers mit dem Schmelzpunkt 61°C zurück.

Herstellung der Verbindungen der Formel (VI)

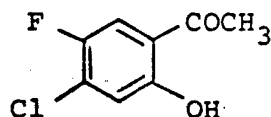
Beispiel (VI-1)



Ein Gemisch aus 7,5 g (0,04 Mol) 4-Chlor-5-fluor-2-hydroxy-acetophenon, 8,3 g (0,06 Mol) Kaliumcarbonat, 50 ml Acetonitril und 6,3 g (0,044 Mol) Methyljodid wird 7 Stunden bei 55°C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 50 ml Wasser verrieben und abgesaugt.

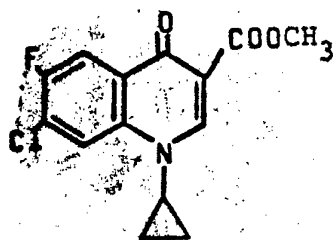
Man erhält so 7,4 g (92% der Theorie) 4-Chlor-5-fluor-2-methoxy-acetophenon in Form eines beigen Pulvers mit dem Schmelzpunkt 80°C.

Herstellung der Verbindung der Formel (VIII)



Zu einer Mischung aus 11,8 g (0,08 Mol) 3-Chlor-4-fluorphenol und 26,8 g (0,2 Mol) Aluminiumchlorid tropft man bei 20 bis 30°C 9,5 g (0,12 Mol) Acetylchlorid. Das Gemisch wird 1 Stunde bei 95 bis 100°C gerührt und dann noch heiß auf ein Gemisch aus 300 g Eis und 100 ml Wasser gegeben. Nach 30 Minuten saugt man das ausgefallene Produkt ab und wäscht gut mit Wasser nach. Man erhält so 12,9 g (86% der Theorie) 4-Chlor-5-fluor-2-hydroxy-acetophenon in Form eines beigen Pulvers mit dem Schmelzpunkt 72°C.

Herstellung der Verbindungen der Formel (XIII)



Eine Suspension von 5,2 g (0,016 Mol) 2-(4-Chlor-5-fluor-2-methoxy-benzoyl)-3-cyclopropylamino-acrylsäuremethylester (Beispiel 1), 2,6 g (0,019 Mol) Kaliumcarbonat und 25 ml Dimethylformamid wird 2 Stunden auf ca. 150°C erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuumtrockenschrank bei 100°C werden 3,6 g Rohprodukt erhalten. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 3,1 g (66% der Theorie) 7-Chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-quinolincarbonsäuremethylester vom Schmelzpunkt 244°C–245°C.