



Ausschliessungspatent

Erteilt gemaeß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11) **209 443**

Int. Cl.³ 3(51) C 07 C149/243
C 07 D303/38

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

(21) AP C 07 C/ 2442 171
(31) 162,453;184,846
200,864

(22) 23.06.81
(32) 23.06.80;08.09.80
27.10.80

(44) 09.05.84
(33) US;US
US

(71) siehe (73)
(72) FREENOR, FRANCIS J.; CHAN, DAVID C.K.; ZIMAN, STEPHEN D.; US;
(73) CHEVRON RESEARCH COMPANY; SAN FRANCISCO, US

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ACYLAMINODERIVATEN VON 1-(ARYL- ODER-
SUBST.-ARYL)AMINO-1-THIOALKANCARBOXYSAEUREN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Acylaminoderivaten von 1-(Aryl- oder subst.-aryl)amino-1-thioalkancarboxysäuren, die sich als Zwischenprodukte zur Herstellung von 3-(N-Aryl-N-acylamino)- γ -butyrothiolactonen eignen, die als Fungizide wirksam sind. Das Verfahren besteht darin, eine Verbindung der Formel II mit einem Acylhalogenid der Formel III unter reaktiven Bedingungen umzusetzen. Formeln II u. III

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Acylaminoderivaten von 1-(Aryl- oder subst.-aryl)amino-1-thioalkancarboxysäuren.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

In der Patentanmeldung AP C 07 D/231 058/7 wird ein Verfahren zur Herstellung von 3-(N-Aryl-N-acylamino)- γ -butyrothiolactonen, die eine fungizide Aktivität besitzen, beschrieben.

Dieses Verfahren besteht in den folgenden Stufen:

- (a) Kontaktieren eines 3-(Aryl- oder subst.-arylamino)- γ -butyrolactons oder eines 5-substituierten Derivats davon mit einem Thiolatsalz unter reaktiven Bedingungen zur Gewinnung des entsprechenden 1-(Aryl- oder subst.-aryl)amino-1-thioalkancarboxylatsalzes und Ansäuern des Salzes zur Gewinnung der entsprechenden Carboxysäure,
- (b) Kontaktieren des Produkts der Stufe (a) mit einem Acylhalogenid unter reaktiven Bedingungen zur Gewinnung des entsprechenden Acylaminoderivats und
- (c) Kontaktieren des Produktes der Stufe (b) mit einem Zyklisierungsmittel, das eine Veresterung einer gesättigten Fettsäure mit einem primären Alkohol mit niederem Molekulargewicht bewirkt, zur Gewinnung des entsprechenden 3-(N-Aryl- oder subst.-aryl-N-acylamino)- γ -butyrothiolactons oder eines 5-substituierten Derivats davon.

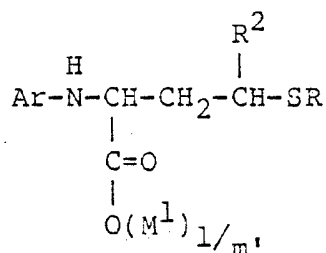
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{Ar} - \text{N} - \text{CR}^1 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{SR} \\ | \\ \text{C}=\text{O} \\ | \\ \text{OR}^3 \end{array} \quad \text{R}^2 \quad \text{II}$$

worin Ar für Aryl oder substituiertes Aryl mit 1 bis 4 Substituenten steht, die unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Fluor, Chlor, Brom, Jod, Niedrigalkyl sowie Niedrigalkoxy besteht, R Niedrigalkyl, Niedrigalkenyl oder Arylniedrigalkyl ist, R^1 Niedrigalkyl, Niedrigalkoxy, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Niedrigepoxyalkyl, Niedrigalkenyl, Niedrigalkenyl oxy, Hydroxymethyl, Halogenalkyl mit 1 bis 3 Halogensubstituenten und 1 bis 6 Kohlenstoffatom(en), Niedrigalkoxyalkyl, Niedrigalkylthioalkyl, Phenylthioniedrigalkyl, Phenoxy niedrigalkyl, Phenylthioniedrigalkyl oder substituiertes Phenoxy niedrigalkyl oder Phenylthioniedrigalkyl mit einem oder zwei Ringsubstituenten darstellt, die unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Fluor, Chlor, Brom, Jod, Niedrigalkyl oder Niedrigalkoxy besteht, R^2 Wasserstoff, Chlor, Brom, Niedrigalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl mit einem oder zwei Ringsubstituenten ist, die unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Fluor, Chlor, Brom oder Jod oder Niedrigalkyl besteht, und R^3 Wasserstoff oder der Rest O ist, worin R^1 die
" $-CR^1$
vorstehend angegebene Bedeutung besitzt,

in hohen Ausbeuten herzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Das erfindungsgemäße Verfahren besteht darin, eine Verbindung der Formel

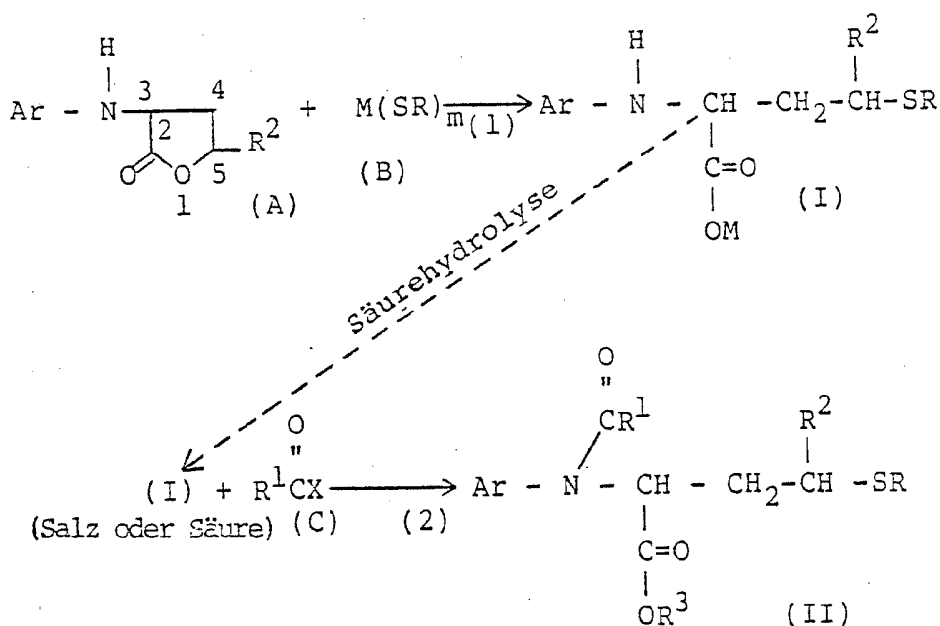


worin Ar, R und R² die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen und M¹ Wasserstoff oder ein Kation ist und m' die Wertigkeit von M¹ wiedergibt, mit einem Acylhalogenid der Formel



worin X für Chlor oder Brom steht und R¹ die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, unter reaktiven Bedingungen zur Gewinnung der Verbindung der Formel II zu kontaktieren.

Eine Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens läßt sich durch das folgende Reaktionsschema wiedergeben:



In diesem Reaktionsschema haben die Substituenten die vorstehend angegebene Bedeutungen, wobei M ein anorganisches Kation, vorzugsweise ein Alkalimetallkation, ist, m dessen Wertigkeit entspricht und X Chlor oder Brom darstellt.

Die Stufe 1 des Verfahrens läßt sich in zweckmäßiger Weise dadurch durchführen, daß die entsprechende Verbindung der Formel A mit dem gewünschten Ar- und R²-Substituenten mit dem Thiolat der Formel B kontaktiert wird, vorzugsweise in einem geeigneten organischen Lösungsmittel unter reaktiven Bedingungen.

In typischer Weise wird dieses Verfahren bei Temperaturen zwischen ungefähr 20 und 200°C und vorzugsweise ungefähr 50 bis 80°C ungefähr 1 bis 8 h und vorzugsweise ungefähr 1 bis 4 h durchgeführt. In typischer Weise werden ungefähr 1 bis 1,5 Mol und vorzugsweise ungefähr 1 bis 1,25 Mol der Verbindung der Formel B, bezogen auf den Thiolatgehalt, pro Mol der Verbindung der Formel A eingesetzt.

Wird ein organisches Lösungsmittel verwendet, dann ist das Lösungsmittel im allgemeinen nur ein Lösungsmittel für den Reaktant A. Geeignete inerte organische Lösungsmittel, die verwendet werden können, sind beispielsweise Dimethoxyethan, Toluol, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder dgl. sowie verträgliche Mischungen davon. Vorzugsweise wird Dimethoxyethan als Lösungsmittel eingesetzt. In typischer Weise wird ein Verhältnis von ungefähr 1 bis 3 Mol des Reaktanten A pro Liter des verwendeten Lösungsmittels eingehalten.

Im allgemeinen werden die besten Ergebnisse dann erzielt, wenn das Verfahren bei Temperaturen zwischen ungefähr 50 bis 80°C durchgeführt wird, wobei ungefähr 1 bis 1,10 Mol B pro Mol A in Dimethoxyethan eingesetzt werden.

Geeignete Thiolate der Formel B, die verwendet werden können, sind beispielsweise Alkalimetallthiolate, beispielsweise Natrium-2-methyl-2-propanthiolat, Kalium-2-methyl-2-propanthiolat, Erdalkalithiolate, Calciumbis(alkylthiolate), Ammoniumthiolate, quaternäre Aminthiolate, beispielsweise Tetramethylammoniumthiolat, Benzylthiolat oder dgl. Werden Alkylmercaptide verwendet, dann werden im Hinblick auf die Ausbeuten tertiäre Alkylmercaptide den sekundären und primären Alkylmercaptiden vorgezogen, während sekundäre Alkylmercaptide primären Alkylmercaptiden vorzuziehen sind. Im allgemeinen werden die besten Ergebnisse bei Verwendung von Natrium-2-methyl-2-propanthiolat erhalten. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird das Thiolatsalz in situ über die Umsetzung des entsprechenden RSH-Mercaptans mit einem Alkalimetallalkylat, beispielsweise Natriummethylat, hergestellt.

Die Verbindungen der Formel A sind bekannte Verbindungen und können nach bekannten Methoden hergestellt werden, beispielsweise durch eine Umsetzung des entsprechenden Aryl- oder substituierten Arylamins mit dem entsprechenden 3-Chlor- oder 3-Brombutyrolacton, sowie dies beispielsweise

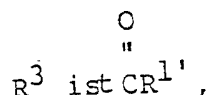
in der BE-PS 871 668 sowie in den US-PSen 3 933 860 oder 4 165 322 beschrieben wird.

Das Produkt der Stufe 1 ist das entsprechende M-Salz der Säure der Formel I. Vor der Durchführung der zweiten Stufe des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es vorzuziehen, etwa vorliegende nicht-umgesetzte Verbindung (A) aus dem Reaktionsprodukt zu entfernen. Dies kann in zweckmäßiger Weise durch Extraktion erfolgen, da die Verbindung (A) im allgemeinen in Wasser unlöslich ist, während die Verbindung (I) in Wasser löslich ist.

Das Salz (I) kann dann mit dem Acylchlorid oder -bromid (C) entsprechend der Stufe 2 des erfindungsgemäßen Verfahrens umgesetzt werden oder wird vorzugsweise zuerst zu der Säure der Formel I durch Behandlung mit einer schwachen Säure, wie Essigsäure, hydrolysiert. Gegebenenfalls kann die Hydrolyse im allgemeinen in situ durchgeführt werden. Die Säurebehandlung bietet einen wirtschaftlichen Vorteil und bedingt in einigen Fällen die Erzeugung eines klareren Acylierungsreaktionsproduktes als im Falle einer direkten Acylierung des Salzes (I). Ein wirtschaftlicher Vorteil wird deshalb erzielt, da die Säure, beispielsweise Essigsäure, im wesentlichen billiger ist als das Acylhalogenid (C). Wird daher das Salz (I) direkt acyliert, dann sind 2 Mol des Acylhalogenids stöchiometrisch pro Mol des Salzes (I) erforderlich. Durch die zunächst erfolgende Hydrolyse des Salzes (I) wird eines dieser Acylhalogenidmole durch ein billigeres Säuremol ersetzt.

In der zweiten Stufe des Verfahrens wird das Salz der Formel I oder seine Säure mit dem entsprechenden Acylchlorid der Formel C unter reaktiven Bedingungen, vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel sowie gegebenenfalls in Gegenwart einer organischen Abfangbase unter reaktiven Bedingungen umgesetzt. Es wurde gefunden, daß diese Verfahrensstufe sehr hohe Ausbeuten an dem Produkt der Formel II be-

wirkt. Das acylierte Produkt der Formel II wirkt ferner besser bei der Zyklisierungsreaktion (Stufe 3) als das entsprechende sekundäre Amin, wahrscheinlich infolge des Schutzes der freien NH-Gruppe mit einer Acylgruppe. Das Produkt ist im allgemeinen eine Mischung aus der 1-Carboxysäure und ihrem Anhydrid, d. h.



und zwar jeweils in Abhängigkeit von dem relativen Molverhältnis der Reaktanten.

Dieses Verfahren wird in typischer Weise bei Temperaturen zwischen ungefähr 0 und 120°C während ungefähr 1 bis 8 h durchgeführt, wenn eine Abfängerbase verwendet wird. Tieferere Temperaturen werden vorzugsweise eingehalten, wobei sie in typischer Weise zwischen ungefähr 0 und 25°C liegen. Wird keine Abfängerbase verwendet, dann werden höhere Temperaturen eingehalten, in typischer Weise zwischen 80 und 120°C, um den als Nebenprodukt auftretenden Chlorwasserstoff als Gas auszutreiben. Im allgemeinen werden ungefähr 2 bis 2,5 Mol und vorzugsweise 2 bis 2,2 Mol Acylchlorid (C) pro Mol des Reaktanten I (Salz) und ungefähr die Hälfte dieser Menge an Acylhalogenid verwendet, wenn die Säure der Formel I verwendet wird (d. h. ungefähr 1,0 bis 1,5 und vorzugsweise 1,0 bis 1,10 Mol Acylchlorid pro Mol Säure I).

Geeignete inerte organische Lösungsmittel, die verwendet werden können, sind beispielsweise chlorierte Kohlenwasserstoffe, z. B. Methylenchlorid, Ethylacetat, Dimethoxymethan, Benzol, Dioxan, Tetrahydrofuran oder dgl. sowie verträgliche Mischungen davon. Wird die Reaktion in Gegenwart einer organischen Abfängerbase durchgeführt, die mit dem als Nebenprodukt auftretenden Chlorwasserstoff rea-

giert, dann kommen als geeignete Abfängerbasen beispielsweise Triethylamin, Pyridin, 2,6-Lutidin, Natriumcarbonat oder dgl. infrage.

Die Acylchloride und -bromide (C) sind bekannte Verbindungen und können nach bekannten Methoden oder naheliegenden Modifikationen dieser Methoden hergestellt werden, beispielsweise durch Ersatz der entsprechenden Substrate, Lösungsmittel etc. Im allgemeinen ist es vorzuziehen, Acylchloride einzusetzen.

Es ist zweckmäßig, die Produkte der Formel I vor der Durchführung der nächsten Verfahrensstufe abzutrennen. Mit Ausnahme der Hydrolyse des Salzes I zu seiner Säure ist es im allgemeinen vorzuziehen, das erfindungsgemäße Verfahren unter im wesentlichen wasserfreien Bedingungen durchzuführen. Die Produkte der Formeln I und II können von den jeweiligen Produktreaktionsmischungen nach jeder geeigneten Reinigungsmethode abgetrennt werden, beispielsweise durch Eindampfen, Extraktion, Kristallisation, Chromatographie, Destillation oder dgl. Beispiele für geeignete Abtrennungs- und Reinigungsmethoden werden in den folgenden Beispielen erläutert, es ist jedoch darauf hinzuweisen, daß auch andere geeignete Methoden infrage kommen.

Es ist ferner darauf hinzuweisen, daß dann, wenn typische Reaktionsbedingungen (beispielsweise Temperaturen, Molverhältnisse, Reaktionszeiten etc.) vorgegeben sind, Bedingungen eingehalten werden können, die sowohl oberhalb als auch unterhalb dieser Bereiche liegen, wobei jedoch im allgemeinen in diesen Fällen geringere wirtschaftliche Vorteile erzielt werden. Die optimalen Reaktionsbedingungen (beispielsweise Temperaturen, Lösungsmittel, Reaktionszeiten) können in Abhängigkeit von den jeweiligen Reaktanten, Konzentrationen etc. schwanken, können jedoch durch Routineversuche ermittelt werden.

Die nachfolgend angegebenen Begriffe haben die erläuterten Bedeutungen, sofern nichts anderes angegeben ist. Der Begriff "Halogen" bedeutet Fluor, Chlor, Brom und Jod.

Der Begriff "Alkyl" bedeutet geradkettige und verzweigte Alkylgruppen. Der Begriff "Niedrigalkyl" betrifft sowohl geradkettige als auch verzweigte Alkylgruppen mit insgesamt 1 bis 6 Kohlenstoffatom(en) und umfaßt primäre, sekundäre und tertiäre Alkylgruppen.

Typische Niedrigalkylgruppen sind beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, tert.-Butyl, n-Hexyl oder dgl.

Der Begriff "Alkoxy" bezieht sich auf den Rest R'O-, wobei R' für Alkyl steht.

Der Begriff "Niedrigalkoxy" umfaßt Alkoxygruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatom(en), beispielsweise Methoxy, Ethoxy, tert.-Butoxy, Hexoxy oder dgl.

Der Begriff "Niedrigepoxyalkyl" betrifft Epoxyalkylgruppen mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, beispielsweise mit einer oder zwei Oxygruppen. Derartigen Gruppen sind beispielsweise 1,2-Epoxypropyl (d.h., $\text{CH}_3\text{-CH}\overset{\text{O}}{\text{---}}\text{CH-}$); 2,4-Epoxypentyl (d.h., 4'-Methyloxetanylmethyl; $\text{CH}_3\text{-CH}\overset{\text{O}}{\text{---}}\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{-}$); 1,2,4,5-Diepoxyhexyl (d.h. $\text{CH}_3\text{-CH}\overset{\text{O}}{\text{---}}\text{CH-CH}_2\text{-CH}\overset{\text{O}}{\text{---}}\text{CH-}$) oder dgl.

Der Begriff "Hydroxyniedrigalkyl" umfaßt Gruppen der Formel HOR' , wobei R' für Niedrigalkyl steht. Erwähnt seien beispielsweise Hydroxymethyl, 3-Hydroxypentyl, 2-Hydroxyethyl oder dgl.

Der Begriff "Niedrigalkoxyalkyl" betrifft R'OR'' -, wobei R'O für Niedrigalkoxy steht und R" Niedrigalkyl bedeutet.

Der Begriff "Niedrigalkylthioalkyl" betrifft den Rest R'SR'' -, wobei R' und R" unabhängig voneinander für Niedrigalkyl stehen. Typische niedere Alkylthioalkylgruppen sind beispielsweise Methylthiomethyl oder 4-tert.-Butylthiohexyl.

Der Begriff "Alkenyl" betrifft ungesättigte Alkylgruppen mit einer Doppelbindung und umfaßt sowohl geradkettige als auch verzweigte Alkenylgruppen.

Der Begriff "Niedrigalkenyl" betrifft Alkenylgruppen mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Typische niedrige Alkenylgruppen sind beispielsweise Allyl, But-3-enyl, 2-Methylpent-4-enyl oder dgl.

Der Begriff "Niedrigalkenyloxy" umfaßt die Gruppen der Formel $\text{R}^5\text{O-}$, wobei R^5 für Niedrigalkenyl steht.

Der Begriff "Niedrigalkenyloxyalkyl" umfaßt Gruppen der Formel R^5OR' -, wobei R^5 für Niedrigalkenyl steht und R' Niedrigalkyl bedeutet. Typische niedrige Alkenyloxyalkylgruppen sind beispielsweise Allyloxymethyl, 2-(But-3-enyloxy)hexyl oder dgl.

Der Begriff "Aryl" umfaßt Arylgruppen mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Phenyl und Naphthyl.

Der Begriff "Phenoxyniedrigalkyl" betrifft Gruppen der Formel $Ph-O-R'$ -, wobei Ph für Phenyl steht und R' Niedrigalkyl bedeutet. Beispiele sind Phenoxymethyl, Phenoxyhexyl, 5-Phenoxy-3-methylpentyl oder dgl.

Der Begriff "Phenylthioniedrigalkyl" betrifft Gruppen der Formel $Ph-S-R'$ -, wobei Ph für Phenyl steht und R' Niedrigalkyl bedeutet. Erwähnt seien beispielsweise Phenylthiomethyl, Phenylthioethyl, 4-Phenylthio-1-methylbutyl oder dgl.

Der Begriff "substituiertes Phenoxyniedrigalkyl" betrifft Gruppen der Formel $Ph'-O-R'$ -, wobei R' für Niedrigalkyl steht und Ph' eine Phenylgruppe mit 1 bis 2 Substituenten ist, die aus der Gruppe unabhängig voneinander ausgewählt sind, die aus Fluor, Chlor, Brom, Jod, Niedrigalkyl sowie Niedrigalkoxy besteht. Typische substituierte Phenoxy-niedrigalkylgruppen sind beispielsweise 4-Fluorphenoxymethyl, 2-Jod-5-bromphenoxymethyl, 2-(2,5-Dimethylphenoxyethyl, 4-(2-Methoxy-4-chlorphenoxy)-1-methylbutyl oder dgl.

Der Begriff "substituiertes Phenylthioniedrigalkyl" betrifft Gruppen der Formel $Ph'-S-R'$ -, wobei R' für Niedrigalkyl steht und Ph' eine Phenylgruppe mit 1 oder 2 Substituenten ist, die unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Fluor, Chlor, Brom, Jod, Niedrigalkyl oder Niedrigalkoxy besteht. Typische substituierte Phenylthioniedrigalkylgruppen sind beispielsweise 4-Fluorphenyl-

thiomethyl, 2-Jod-5-bromphenylthiomethyl, 2-(2,5-Dimethylphenylthio)ethyl, 4-(2-Hexoxy-4-chlorphenylthio)-1-methylbutyl oder dgl.

Der Begriff "nichtsubstituierte Fettsäure" betrifft Carbonsäuren der Formel $R'COOH$, wobei R' für eine Alkylgruppe mit 1 bis 20 Kohlenstoffatom(en) steht.

Der Begriff "primärer Alkohol mit niederem Molekulargewicht" betrifft einen primären Alkohol mit einem Molekulargewicht innerhalb ungefähr 70, wie beispielsweise Methanol, Ethanol oder dgl.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu beschränken. Sofern nichts anderes angegeben ist, beziehen sich alle Temperaturen auf °C. Unter den Begriffen "Umgebungstemperatur" oder "Zimmertemperatur" ist eine Temperatur von ungefähr 20 bis 25°C zu verstehen. Der Begriff "%" bedeutet Gew.-% und der Begriff "Mol" steht für Grammoll. Der Begriff "Äquivalent" gibt eine Menge des Reagens an, das in Mol den Mol des vorangegangenen oder darauf folgenden Reaktanten äquivalent ist, der in einem Herstellungs- oder Anwendungsbeispiel angegeben ist, und zwar als Mol oder endliches Gewicht oder Volumen. Sofern nichts anderes angegeben ist, werden racemische Mischungen und/oder diastereomere Mischungen als Ausgangsmaterialien verwendet und entsprechende racemische Mischungen und/oder diastereomere Mischungen als Produkte erhalten. Erforderlichenfalls werden Beispiele wiederholt, um ausreichende Mengen an Ausgangsmaterialien für anschließende Herstellungsmethoden und Anwendungsmethoden zur Verfügung zu haben. Die Abkürzung E.A. steht für "Elementaranalyse, und zwar sowohl für die berechneten und gefundenen Werte (in Gew.-%).

Die protonmagnetischen Resonanzspektren (P.M.R) werden bei 60 MHz bestimmt und die Signale als Singletts (bs), breite Singletts (bs), Dubletts (d), doppelte Dubletts (dd), Tripletts (t), doppelte Tripletts (dt), Quartetts (q) und Multipletts (m) angegeben.

Beispiel 1

Dieses Beispiel erläutert die Stufe (1) des erfindungsgemäßen Verfahrens und die in bevorzugter Weise durchgeführte Hydrolyse des Salzes (I) zu seiner Säure.

Bei der Durchführung dieses Beispiels werden 15 ml wasserfreies Dimethoxyethan mit 1,98 g (0,022 Mol) 2-Methyl-2-propanthio 1,08 g (0,02 Mol) Natriummethylat vermischt. Die Mischung wird 1 h am Rückfluß gehalten, dann auf Zimmertemperatur abgekühlt und mit 4,10 g (0,02 Mol) 3-(2,6-Dimethylphenylamino)- γ -butyrolacton vermischt. Die erhaltene Mischung wird 1 1/4 h am Rückfluß gehalten, worauf ungefähr 0,2 g Natriummethylat zugesetzt werden und die Rückflußbehandlung eine weitere h fortgesetzt wird. Nach Beendigung dieser Zeitspanne wird die Mischung abgekühlt, worauf 20 ml Eiswasser zugegeben werden. Die Mischung wird dann mit Toluol extrahiert und die zurückbleibende wäßrige Phase mit Eisessig auf einen pH von 6 angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Methylenchloridextrakt wird dann dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei 2,80 g 1-Carboxy-1-(2,6-dimethylphenylamino)-3-tert.-butylthiopropyl in Form eines viskosen Öls erhalten werden.

Nach der gleichen Methode, jedoch unter Einsatz der entsprechenden Lactonausgangsmaterialien anstelle von 3-(2,6-Dimethylphenylamino)- γ -butyrolacton, werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

1-Carboxy-1-(2,3,6-trimethylphenylamino)-3-tert.-butylthiopropyl,

1-Carboxy-1-(2-methoxy-6-methylphenylamino)-3-tert.-butylthiopropyl und

1-Carboxy-1-naphthylamino-3-tert.-butylthiopropen.

Nach der gleichen Arbeitsweise, jedoch statt der Herstellung des Thiolats in situ, werden die Thiolatsalze Kaliumallylthiolat, Ammoniumbenzylthiolat bzw. Natriumnaphthylthiolat direkt mit jedem der Butyrolactonausgangsmaterialien, wie sie vorstehend erwähnt wurden, umgesetzt, wobei die entsprechenden Thioethylen-, Thiobenzol- und Thionaphthalinanaloga eines jeden der vorstehenden Produkte erhalten werden.

Beispiel 2

Dieses Beispiel erläutert die zweite Stufe des erfindungsgemäßen Verfahrens.

Zur Durchführung dieses Beispiels werden 1,1 g (0,0037 Mol) 1-Carboxy-1-(2,6-dimethylphenylamino)-3-tert.-butylthiopropen in 10 ml Methylenchlorid, das 0,56 g (0,0554 Mol) Triethylamin enthält, aufgelöst. Die Mischung wird auf 0°C abgekühlt, worauf 0,44 g (0,0041 Mol) Methoxyacetylchlorid tropfenweise zugemischt werden und die erhaltene Mischung bei 0°C 10 min gerührt wird. Die Mischung wird dann auf Zimmertemperatur während 30 min erwärmt und anschließend in Eiswasser gegossen. Die Methylenchloridphase wird extrahiert, einmal mit einer wässrigen Chlorwasserstoffsäure, zweimal in Wasser gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei 1,3 g 1-Carboxy-1-[N-(2,6-dimethylphenyl)-methoxyacetamido]-3-tert.-butylthiopropen zurückbleiben, das eine kleine Menge an 1-Methoxyacetyloxy-carbonylderivat in Form eines Öls enthält. Der in dieser Stufe erzielte Umsatz beträgt, bezogen auf das Carboxyausgangsmaterial, ungefähr 95 %.

Nach der gleichen Methode, jedoch unter Einsatz eines jeden der Produkte von Beispiel 1 als Ausgangsmaterial, werden die entsprechenden Methoxyacetamidoderivate der Formel

(II) hergestellt.

Nach der gleichen Arbeitsweise, wobei jedoch jeweils Methoxyacetylchlorid durch Chloracetylchlorid, Cyclopropylcarbonylchlorid, Benzoylchlorid bzw. 2,3-Epoxybutyrylchlorid ersetzt wird, werden die entsprechenden Chloracetamido-, Cyclopropylamido-, Benzoylamido- bzw. 2,3-Epoxybutyramidoanaloga einer jeden der vorstehend beschriebenen Verbindungen hergestellt.

Beispiel 3

Die Beispiele 3 bis 5 zeigen das erfindungsgemäße Verfahren, bei dessen Durchführung das Salz (I) direkt ohne vorherige Umwandlung in die Säure acyliert wird.

Zur Durchführung dieses Beispiels werden 9,5 g (0,1 Mol) 2-Methyl-2-propanthiol einer gerührten Aufschlämmung zugesetzt, die 6 g Natriummethylat (0,1 Mol) in 70 ml wasserfreiem 1,2-Dimethoxyethan bei Zimmertemperatur enthält. Die erhaltene Mischung wird bei Zimmertemperatur ungefähr 30 min gerührt (was die Bildung von Natrium-2-methyl-2-propanthiolat zur Folge hat), worauf 20,5 g (0,1 Mol) 3-(2,6-Dimethylphenylamino)- γ -butyrolacton zugesetzt werden. Die Mischung wird anschließend solange zum Rückfluß erhitzt, bis die Aufschlämmung klar wird (nach ungefähr 1 h). Die Lösung wird zur Entfernung von Lösungsmittel und von dem als Nebenprodukt auftretendem Methanol eingedampft, wobei Natrium-1-(2,6-dimethylphenylamino)-1-(2-tert.-butylthioethyl)acetat (I) in Form eines Rückstands anfällt.

Nach der gleichen Arbeitsweise, wobei jedoch die entsprechenden 3-Aryl- oder substituierten Arylamino- γ -butyrolactonausgangsmaterialien eingesetzt werden, werden die folgenden Verbindungen jeweils hergestellt:

Natrium-1-(phenylamino)-1-(2-tert.-butylthioethyl)-acetat,

Natrium-1-(4-fluorphenylamino)-1-(2-tert.-butylthioethyl)-acetat,

Natrium-1-(2-jodphenylamino)-1-(2-tert.-butylthioethyl)-acetat,

Natrium-1-(2,6-dichlorphenylamino)-1-(2-tert.-butylthioethyl)-acetat,

Natrium-1-(2-methoxyphenylamino)-1-(2-tert.-butylthioethyl)-acetat,

Natrium-1-(2-methyl-4-pentylphenylamino)-1-(2-tert.-butylthioethyl)-acetat,

Natrium-1-(2,6-dibromphenylamino)-1-(2-tert.-butylthioethyl)-acetat sowie

Natrium-1-(2-methyl-3-chlorphenylamino)-1-(2-tert.-butylthioethyl)-acetat.

Nach der gleichen Methode, wobei jedoch das in situ hergestellte Natrium-2-methyl-2-propanthiolat durch Kaliumhex-4-enylthiolat, Calciumdi(methylthiolat) bzw. Ammoniumbenzylthiolat ersetzt wird, werden die entsprechenden analogen Salze eines jeden der vorstehenden Produkte hergestellt.

Beispiel 4

Zur Durchführung dieses Beispiels wird der Natrium-1-(2,6-dimethylphenylamino)-1-(2-tert.-butylthioethyl)-acetat (I)-Rückstand des Beispiels 4 erneut in 250 ml Dimethoxyethan aufgelöst und zum Rückfluß erhitzt. 7,5 g (0,1 Mol) N,N-Dimethylformamid werden dann zugesetzt, worauf sich die Zugabe von 9,5 g (0,1 Mol) Acryloylchlorid anschließt. Zu diesem Zeitpunkt wird die Lösung hellbraun. Die Mischung wird auf Zimmertemperatur abgekühlt, worauf weitere 7,5 g (0,1 Mol) N,N-Dimethylformamid zugesetzt werden. Dann schließt sich die Zugabe von weiteren 9,5 g (0,1 Mol) Acryloylchlorid an. Die Mischung wird dann 1 1/2 h am Rückfluß gehalten und anschließend unter Vakuum zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Der Rückstand wird mit Diethylether aufgeschlämmt, über Diatomeenerde filtriert und eingedampft, wobei acrylsaures 1-[N-(2,6-Dimethylphenyl)-N-acryloylamino]-2-(2-tert.-butylthioethyl)-essigsäureanhydrid in Form eines Rückstandes anfällt.

Nach der gleichen Arbeitsweise, wobei die entsprechenden Produkte des Beispiels 4 als Ausgangsmaterialien eingesetzt werden, werden die folgenden Verbindungen jeweils hergestellt:

acrylsaures 1-(N-Phenyl-N-acryloylamino)-1-(2-tert.-butylthioethyl)-essigsäureanhydrid,
acrylsaures 1-[N-(4-Fluorphenyl)-N-acryloylamino]-2-tert.-butylthioethylelessigsäureanhydrid,
acrylsaures 1-[N-(2,6-Dichlorphenyl)-N-acryloylamino]-2-tert.-butylthioethylelessigsäureanhydrid,
acrylsaures 1-[N-(2-methoxyphenyl)-N-acryloylamino]-2-tert.-butylthioethylelessigsäureanhydrid,
acrylsaures 1-[N-(2-methyl-4-pentylphenyl)-N-acryloylamino]-2-tert.-butylthioethylelessigsäureanhydrid,
acrylsäures 1-[N-(2,6-Dibromphenyl)-N-acryloylamino]-2-tert.-butylthioethylelessigsäureanhydrid und
acrylsaures 1-[N-(2-Methyl-3-chlorphenyl)-N-acryloylamino]-2-tert.-butylthioethylelessigsäureanhydrid.

Nach der gleichen Arbeitsweise, wobei jedoch anstelle von Acryloylchlorid jeweils Acetylchlorid, Dichloracetylchlorid, Hydroxyacetylchlorid, Methoxyacetylchlorid, Methylthioacetylchlorid, Phenylthioacetylchlorid, Phenoxyacetylchlorid, 2,6-Dimethylphenylacetylchlorid, 4-Ethoxyphenylacetylchlorid bzw. 2,3-Epoxybutyrylchlorid eingesetzt werden, werden die entsprechenden Diacylderivate einer jeden der vorstehend angegebenen Verbindungen hergestellt, beispielsweise essigsäures 1-[N-(2,6-Dimethylphenyl)-acetamido]-2-tert.-butylthioethylelessigsäureanhydrid,
dichloressigsäures 1-(N-Phenyl-dichloracetamido)-2-tert.-butylthioethylelessigsäureanhydrid,
hydroxyessigsäures 1-[N-(4-Fluorphenyl)-hydroxyacetamido]-2-tert.-butylthioethylelessigsäureanhydrid,
methoxyessigsäures 1-[N-(2,6-Dimethylphenyl)-methoxyacetamido]-2-tert.-butylthioethylelessigsäureanhydrid,
methylthioessigsäures 1-[N-(2,6-Dichlorphenyl)-methylthioacetamido]-2-tert.-butylthioethylelessigsäureanhydrid,
phenylthioessigsäures 1-[N-(2-Methoxyphenyl)-phenylthioacetamido]-2-tert.-butylthioethylelessigsäureanhydrid,
phenoxyessigsäures 1-[N-(2-Methyl-4-pentylphenyl)-phenoxyacetamido]-2-tert.-butylthioethylelessigsäureanhydrid,
(2,6-dimethylphenyl)essigsäures 1-[N-(2,6-Dibromphenyl)-

(2,6-dimethylphenyl)acetamido]-2-tert.-butylthioethylelessigsäureanhydrid,
 (4-ethoxyphenyl)essigsäures 1-[N-(2-Methyl-3-chlorphenyl)-(4-ethoxyphenyl)acetamido]-2-tert.-butylthioethylelessigsäureanhydrid,
 2,3-epoxybuttersäures 1-[N-(2,6-dimethylphenyl)-2,3-epoxybutyramid]-2-tert.-butylthioessigsäureanhydrid etc.

Beispiel 5

Zur Durchführung dieses Beispiels wird der 1-acrylsaure 1-[N-(2,6-Dimethylphenyl)-N-acryloylamino]-2-tert.-butylthioethylelessigsäureanhydridrest von Beispiel 5 mit 200 ml Dimethoxyethan vermischt, worauf 42 g (0,3 Mol) Phosphorchlorid langsam zugegeben werden. Die erhaltene Mischung wird auf ungefähr 8°C abgekühlt und dann bei Zimmertemperatur über Nacht (ungefähr 12 h) gerührt. Eine dünn-schichtchromatographische Analyse einer kleinen Probe dieses Materials zeigt das Vorliegen von einigen nicht-umgesetzten Ausgangsmaterialien (d. h. Butylthiopropanderivaten) und zwei anderen Produkten. Die Reaktionsmischung wird dann zum Rückfluß 24 h lang erhitzt und anschließend zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgelöst und mit gesättigtem Natriumbicarbonat zur Neutralisation der sauren Komponenten gewaschen und anschließend mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Methylenchlorid wird dann durch Eindampfen entfernt, wobei ein öliger Rückstand erhalten wird. Der ölige Rückstand wird dann über 250 g Kieselgel chromatographiert und anschließend mit Petrol-ether eluiert; 95 % Petrolether und Ethylether; 90 % Petrolether und Ethylether; 75 % Petrolether und Ethylether. Die Kieselgelsäule wird anschließend weiter mit 50 % Petrolether und Ethylether eluiert, wobei ungefähr 3 g 3-(N-Acryloyl-N-2,6-phenylamino)- γ -butyrothiolacton erhalten werden.

Nach der gleichen Arbeitsweise werden die Produkte des Beispiels 5 jeweils in die entsprechenden γ -Butyrothiolactonderivate umgewandelt, beispielsweise in:

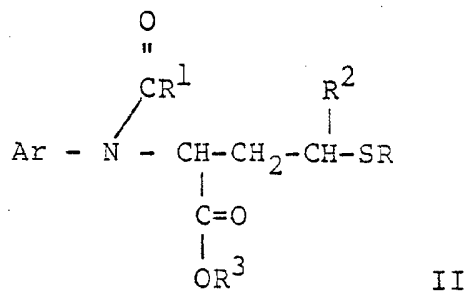
3-(N-Acryloyl-N-2,6-dichlorphenylamino)- γ -butyrothiolacton,
 3-[N-Acryloyl-N-(2-methyl-3-chlorphenyl)-amino]- γ -butyrothiolacton,
 3-(N-Dichloracetyl-N-phenylamino)- γ -butyrothiolacton,
 3-(N-Methoxyacetyl-N-2',6'-dimethylphenylamino)- γ -butyrothiolacton,
 3-(N-Phenylthioacetyl-N-2'-methoxyphenylamino)- γ -butyrothiolacton,
 3-[N-(2,6-Dimethylphenyl)acetyl]-N-(2,6-dibromphenyl)-amino]- γ -butyrothiolacton,
 3-[N-(2,3-Epoxybutyryl)-N-(2,6-dimethylphenyl)amino]- γ -butyrothiolacton etc.

Beispiel 6

Zur Durchführung dieses Beispiels werden die Methoden der Beispiele 2 und 4 wiederholt, wobei jedoch die entsprechenden Acylbromide anstelle des Acylchlorids eingesetzt werden. Proben der erhaltenen Produkte der Formel II werden dann jeweils in die entsprechenden Verbindungen der Formel III durch Anwendung der Methode des Beispiels 3 sowie der Methoden des Beispiels 3A umgewandelt.

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß der Formel

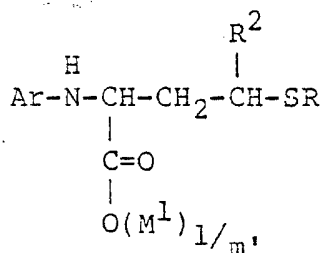


worin Ar für Aryl oder substituiertes Aryl mit 1 bis 6 Substituenten steht, die unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Fluor, Chlor, Brom, Jod, Niedrigalkyl sowie Niedrigalkoxy besteht, R Niedrigalkyl, Niedrigalkenyl oder Arylniedrigalkyl ist,

R¹ Niedrigalkyl, Niedrigalkoxy, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Niedrigepoxyalkyl, Niedrigalkenyl, Niedrigalkenyloxy, Hydroxymethyl, Halogenalkyl mit 1 bis 3 Halogensubstituenten und 1 bis 6 Kohlenstoffatom(en),

Niedrigalkoxyalkyl, Niedrigalkylthioalkyl, Phenylthio-
niedrigalkyl, Phenoxyniedrigalkyl, Phenylthioniedrig-
alkyl oder substituiertes Phenoxyniedrigalkyl oder Phe-
nylthioniedrigalkyl mit einem oder zwei Ringsubstituen-
ten darstellt, die unabhängig voneinander aus der Grup-
pe ausgewählt sind, die aus Fluor, Chlor, Brom, Jod,
Niedrigalkyl oder Niedrigalkoxy besteht,
R² Wasserstoff, Chlor, Brom, Niedrigalkyl, Phenyl,
substituiertes Phenyl mit einem oder zwei Ringsubsti-
tuenten ist, die unabhängig voneinander aus der Gruppe
ausgewählt sind, die aus Fluor, Chlor, Brom oder Jod
oder Niedrigalkyl besteht, und
R³ Wasserstoff oder der Rest O ist, worin R¹ die
" -CR¹

vorstehend angegebene Bedeutung besitzt,
dadurch gekennzeichnet, daß
die entsprechende Verbindung der Formel



worin Ar, R und R² die vorstehend angegebenen Bedeutun-
gen besitzen und M¹ Wasserstoff oder ein Kation ist und
m' die Wertigkeit von M¹ wiedergibt,
mit einem Acylhalogenid der Formel



worin X für Chlor oder Brom steht und R¹ die vorstehend
angegebene Bedeutung besitzt, unter reaktiven Bedingungen
zur Gewinnung der Verbindung der Formel II kontaktiert
wird.