

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENT SCHRIFT 146 599

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

				Int. Cl. ³
(11)	146 599	(44)	18.02.81	3 (51) C 07 D 327/06
(21)	AP C 07 D / 215 367	(22)	05.09.79	
(31)	310,606	(32)	05.09.78	(33) CA

(71) siehe (73)

(72) Znotins, Andrew A.; Brewer, Arthur D., CA

(73) UNIROYAL LTD., Don Mills, CA

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

(54) Verfahren zur Herstellung von
5,6-Dihydro-2-Methyl-N-Phenyl-1,4-Oxathiin-3-Carboxamid

(57) Das Verfahren zur Herstellung von 5,6-Dihydro-2-methyl-N-phenyl-1,4-oxathiin-3-karboxamid basiert auf der Verwendung von einem Oxathiolan, nämlich 2-Methyl-N-phenyl-1,3-oxathiolan-2-azetamid, das durch Kondensieren von 2-Merkaptoethanol mit Azetoazetanilid unter sauren Bedingungen in einem Lösungsmittelmedium (aromatischer Kohlenwasserstoff, chlorierter Kohlenwasserstoff oder Alkylester einer aliphatischen Säure) gebildet werden kann. Das genannte Oxathiolan geht mit oder ohne Reindarstellung eine Reaktion mit Wasserstoffperoxid in Wasser oder einem Gemisch aus Wasser und organischem Lösungsmittel unter basischen Bedingungen und in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Metallverbindung, wie z.B. Natriumwolframat, ein, um 2-Methyl-N-phenyl-1,3-oxathiolan-2-azetamid-3-oxid zu bilden. Während der Lösung in einem chlorierten Kohlenwasserstoff oder einem Alkylester einer aliphatischen Kohlenwasserstoff wird das genannte Oxathiolanoxid einer Ringexpansionsreaktion durch Erhitzen unter sauren Bedingungen in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Oniumverbindung, d.h. einer quaternären Ammoniumsalz-, Sulfonium-, Sulfoxonium- oder Phosphoniumverbindung, unterzogen, um 5,6-Dihydro-2-methyl-N-phenyl-1,4-oxathiin-3-karboxamid mit der Entwicklung von Wasser zu bilden. Das Produkt ist ein bekanntes Bakterizid und Fungizid.

215367 -1-

Berlin, den 25.2.1980

56 123 / 18

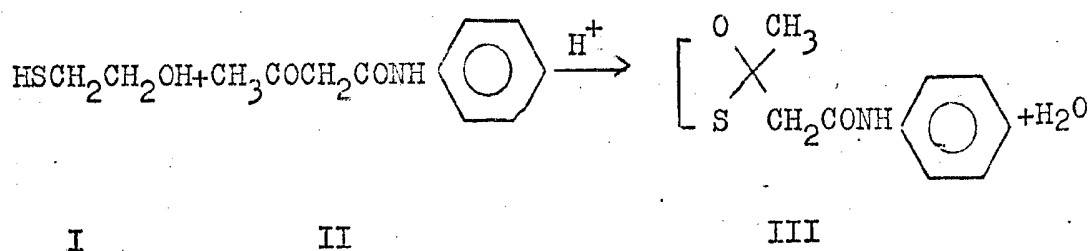
Verfahren zur Herstellung von 5,6-Dihydro-2-Methyl-N-Phenyl-1,4-Oxathiin-3-Karboxamid

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5,6-Dihydro-2-Methyl-N-Phenyl-1,4-Oxathiin-3-Karboxamid. Diese Verbindung ist ein bekanntes Bakterizid und Fungizid.

Das Verfahren der Erfindung beinhaltet die Verwendung eines Oxathiolanzwischengliedes (gebildet durch Kondensation von Merkaptoethanol (I) mit Azetoazetanilid (II) unter sauren Bedingungen zur Bildung des Zwischengliedes 2-Methyl-N-Phenyl-1,3-Oxathiolan-3-Azetamid (III)), das dann unter basischen Bedingungen zu seinem 3-Oxid (IV) oxidiert und anschließend durch eine Ringexpansionsreaktion unter sauren Bedingungen in 5,6-Dihydro-2-Methyl-N-Phenyl-1,4-Oxathiin-3-Karboxamid (V) gemäß folgenden Gleichungen umgewandelt wird:

Stufe A

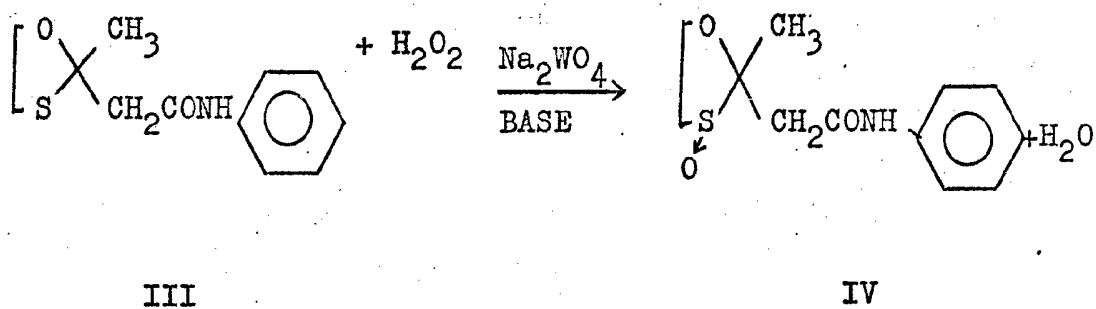
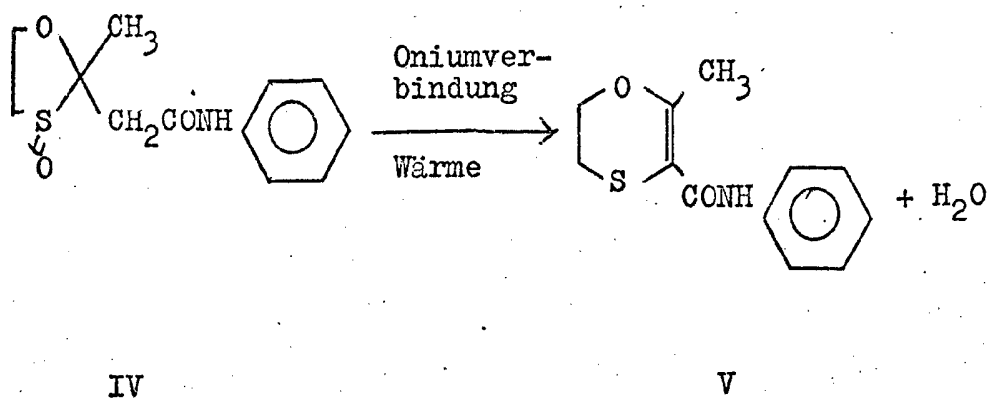


215367

-2-

25.2.1980

56 123 / 18

Stufe BStufe C

215367 -3-

25.2.1980
56 123 / 18

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Das US-Patent 3 393 202, 18. Juli 1968, von Kulka u. a. beinhaltet herkömmliche Verfahren für die Herstellung von 5,6-Dihydro-2-Methyl-N-Phenyl-1,4-Oxathiin-3-Karboxamid, die die Verwendung von Chloriermitteln einschließen und giftige Nebenprodukte produzieren, die ökologisch unerwünscht sind.

Das kanadische Patent 1 036 167, W. S. Lee, 8 August 1978, beinhaltet die Synthese von Dihydro-1,4-Oxathiinen durch Umgruppierung von 1,3-Oxathiolansulfoxiden.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung ist es, ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von 5,6-Dihydro-2-Methyl-N-Phenyl-1,4-Oxathiin-3-Karboxamid aufzuzeigen, das die Nachteile der bekannten Verfahren, wie die Verwendung von Chloriermitteln und das Auftreten giftiger Nebenprodukte, weitgehend ausschließt.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein neues Verfahren zur Herstellung von 5,6-Dihydro-2-Methyl-N-Phenyl-1,4-Oxathiin-3-Karboxamid bereitzustellen, das über die Verwendung eines Oxathiolanzwischengliedes, das zu einem 3-Oxid oxidiert, und durch eine Ringexpansionsreaktion zur Endverbindung umgesetzt wird.

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von 5,6-Dihydro-2-Methyl-N-Phenyl-1,4-Oxathiin-

215367

-4-

25.2.1980

56 123 / 18

3-Karboxamid, das folgende Stufen umfaßt:

(A) Bildung eines Oxathiolanzwischengliedes vorzugsweise durch Verbindung von 2-Merkaptoethanol und Azetoazetanilid in mindestens einem organischen Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus (a) aromatischen Kohlenwasserstofflösungsmitteln, (b) chlorierten Kohlenwasserstofflösungsmitteln und (c) einem Lösungsmittel, das ein Alkylester einer aliphatischen Säure ist, in Gegenwart einer katalytischen Menge einer dehydrierenden Säure und Erhitzen des entstehenden Gemisches bei einer Temperatur von 45 bis 70 °C, während das sich entwickelnde Reaktionswasser abgezogen wird, so daß sich 2-Methyl-N-Phenyl-1,3-Oxathiolan-2-Azetamid bildet;

(B) Verbindung von 2-Methyl-N-Phenyl-1,3-Oxathiolan-2-Azetamid mit Wasserstoffperoxid unter basischen Bedingungen in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Schwermetallverbindung in einem Medium, das Wasser oder Wasser plus organischem Lösungsmittel gemäß der Definition in Stufe (A) einschließt, so daß sich 2-Methyl-N-Phenyl-1,3-Oxathiolan-2-Azetamid-3-Oxid bildet;

(C) Verbindung des 2-Methyl-N-Phenyl-1,3-Oxathiolan-2-Azetamid-3-Oxids und einer katalytischen Menge einer Oniumverbindung unter sauren Bedingungen in einem organischen Lösungsmittel gemäß der Definition in Stufe (A) und Erhitzen des Gemisches bei einer Temperatur von 45 bis 80 °C, während das sich bildende Reaktionswasser abgezogen wird, und anschließende Rückgewinnung des so gebildeten 5,6-Dihydro-2-Methyl-N-Phenyl-1,4-Oxathiin-3-Karboxamids aus dem Reaktionsgemisch.

215367

-5-

25.2.1980

56 123 / 18

Das in Stufe A gebildete Zwischenglied 2-Methyl-N-Phenyl-1,3-Oxathiolan-2-Azetamid (III) kann gereinigt und isoliert werden, wird jedoch vorzugsweise direkt durch die Wirkung des wäßrigen Wasserstoffperoxids in Stufe B in das entsprechende 2-Methyl-N-Phenyl-1,3-Oxathiolan-2-Azetamid-3-Oxid (IV) umgewandelt. Diese Oxidation erfolgt unter basischen Bedingungen in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Schwermetallverbindung, wie z. B. Natriumwolframat, in einem wirksamen Gemisch aus einem geeigneten organischen Lösungsmittel und Wasser und allein in Wasser.

Das Oxathiolanoxid (IV) wird vorzugsweise ohne Isolation oder Reinigung durch eine Wärmeringexpansionsreaktion in das Oxathiin (V) in Stufe (C) umgewandelt, wobei die Reaktion in einem geeigneten Lösungsmittel unter sauren Bedingungen in Gegenwart katalytischer Mengen einer Oniumverbindung, wie z. B. Tetra-n-Butyl-Ammoniumbromid, stattfindet. Fehlt die Oniumverbindung, so läuft die Reaktion langsamer ab und liefert wesentlich niedrigere Ergebnisse auf Grund der Zersetzung von IV.

Folgende geeignete Lösungsmittel können einzeln oder in Kombination für einzelne Stufen oder die gesamte Reaktionsfolge verwendet werden:

- (a) Aromatische Kohlenwasserstoffe mit einem Siedepunkt nicht über 145 °C, z. B. Benzol, Toluol, Xylol;
- (b) Chlorierte Kohlenwasserstoffe mit einem Siedepunkt nicht über 130 °C, z. B. Chloroform;
- (c) Lösungsmittel mit einem Siedepunkt nicht über 130 °C, die Alkylester oder aliphatische Säuren sind, z. B. Iso-

215367 -6-

25.2.1980

56 123 / 18

propylazetat oder n-Butylazetat.

Das bevorzugte Lösungsmittel ist Toluol. Benzol ist toxisch und wird nicht bevorzugt.

Die Phenylgruppe der Ausgangsverbindung (folglich des Endprodukts) kann auf Wunsch gegen einen oder mehrere nicht interferierende Austauschstoffe, wie z. B. mindestens einen niedrigeren Alkyl- oder niedrigeren Alkoxy-Austauschstoff, ausgetauscht werden.

Das vorliegende Verfahren hat viele Vorteile im Vergleich zu bestimmten anderen Verfahren, die mehrfache Änderungen des Lösungsmittels mit entsprechenden Verlusten und steigenden Verschmutzungsgraden erfordern. Die Notwendigkeit eines konstanten Lösungsmittelwechsels führt auch zu einem arbeitsaufwendigen und kostspieligen Verfahren. Im Gegensatz dazu kann das vorliegende Verfahren vollständig in demselben Medium durchgeführt werden oder schließt höchstens den Wechsel von Toluol zu Methylenchlorid oder Chloroformtoluol und zurück zu Toluol ein. Es schließt keine kostspielige und schwierige Methode zum Entzug von Dimethylformamid (Siedepunkt über 153 °C) ein. Bestimmte frühere Verfahren schließen die Verwendung von Benzol (ein toxisches Lösungsmittel) ein und sind von einem Mit-Lösungsmittel (Dimethylformamid) abhängig, ohne das eine umfassende Zersetzung des Oxathiolan-3-Oxids mit daraus resultierenden niedrigen Oxathiin-(V)-Ausbeuten stattfindet.

Bestimmte Verfahren, die in dem oben genannten kanadischen Patent Nr. 1 036 167 von Lee beschrieben werden, sind

relativ unproduktiv, da sie die Arbeit in verdünnten Lösungen beinhalten, die zu kleinen Produktmengen in einem beliebigen Durchlauf führen. Außerdem führen die langen Taktzeiten zu unwirtschaftlicher Produktivität. Im Gegensatz dazu kann das vorliegende Verfahren bei hohen Konzentrationen und kurzen Reaktionszeiten ablaufen, so daß eine 40mal höhere Produktivität möglich ist.

Die vorliegende Methode zur Gewinnung des Oxathiolanoxids (IV) vermeidet die Verwendung von Essigsäure, eines protischen Lösungsmittels, und bietet somit folgende Vorteile: (1) Ein unproduktiver Lösungsmittelwechsel wird vermieden; (2) es gibt keine Kosten für Essigsäure, Ätznatron zur Neutralisierung dieser Säure oder die Beseitigung des resultierenden Natriumazetats in einer ökologisch gesunden Weise. Dagegen ermöglicht das in der vorliegenden Erfindung verwendete aprotische Lösungsmittelsystem die Verwendung von Wasserstoffperoxid allein, katalysiert durch Spuren von Schwermetallverbindungen, wie z. B. Natriumwolframat, das leicht rückgeführt werden kann und nur Wasser als Nebenprodukt liefert.

Das vorliegende Verfahren schließt die Verwendung verschiedener Oniumverbindungen, vor allem quaternäre Ammonium-, Sulfonium-, Sulfoxonium- oder Phosphoniumverbindungen, als wirksame Katalysatoren in der Bildung des Oxathiins (V) in Stufe C ein. Diese Katalysatoren können in winzigen Mengen verwendet werden. Bestimmte andere Verfahren arbeiten nicht mit anderen Katalysatoren als p-Toluol-Sulfonsäure und schließen statt dessen ein Gemisch von Lösungsmitteln mit Dimethylformamid ein, das kostspielig und auf Grund seines hohen Siedepunktes schwer zurückzugewinnen ist.

Bei der typischen Ausführung von Stufe A der Erfindung geht Azetoazetanilid (II) eine Reaktion mit 2-Merkaptoethanol (I) in einem von drei Lösungsmitteltypen ein: (a) aromatischen Kohlenwasserstoffen, z. B. Toluol, (b) chlorierten Kohlenwasserstoffen, z. B. Chloroform, (c) Alkylestern aliphatischer Säuren, z. B. Isopropylazetat oder n-Butylazetat. Im typischen Fall können 0,5 bis 6 Liter Lösungsmittel pro Kilogramm Reaktionsmittel (Azetoazetanilid (II) + 2-Merkaptoethanol (I)) verwendet werden. Spuren Mengen (z. B. 0,5 bis 8 Gew.-% Reaktionsmittel) von Säuredehydratisierungsbeschleunigern, wie z. B. p-Toluolsulfonsäure oder 2-Naphthalensulfonsäure, können zur Katalysierung der Reaktion verwendet werden. Die relativen Anteile von Azetoazetanilid und 2-Merkaptoethanol sind nicht kritisch; äquimolare oder annähernd äquimolare Verhältnisanteile sind geeignet, jedoch kann auch ein Überschuß des einen oder anderen Reaktionsmittels vorhanden sein. Häufig ist es vorteilhaft, einen leichten Überschuß von 2-Merkaptoethanol zu verwenden.

Die Reaktion zwischen dem Azetoazetanilid und dem 2-Merkaptoethanol erfolgt vorzugsweise bei einer Temperatur von 45 bis 70 °C. Beim Entzug des Reaktionswassers empfiehlt sich der Rückfluß des Reaktionsgemisches während des Verfahrens. Für die meisten verwendeten Lösungsmittel bedeutet das die Durchführung der Reaktion unter reduziertem Druck, außer wenn es sich bei dem Lösungsmittel um Chloroform handelt, das bei etwa 60 °C siedet.

Reaktionstemperaturen über etwa 70 °C sind auf Grund von Nebenreaktionen ungünstig für die Ausbeute. Die Reaktionszeit variiert häufig von 2 bis 8 Stunden.

Nach Abschluß der Reaktion zwischen I und II sind zwei Alternativen möglich, Alternative (i), die bevorzugt wird, umfaßt die direkte Umwandlung des Oxathiolans (III) in dem Reaktionsgemisch zu Oxathiolanoxid (IV) in Stufe B ohne Reinigung. Eine direkte Umwandlung ist im allgemeinen die produktivste Folge. Toluol ist häufig das bevorzugte Lösungsmittel.

Alternative (ii), die eine Reinigung einschließt, erfordert im allgemeinen einen Lösungsmittelwechsel von der Oxidation von Oxathiolan (III) zu Oxathiolanoxid (IV) in Stufe B. Sie umfaßt im typischen Fall eine Basenwäsche (z. B. gesättigte wäßrige Natriumkarbonatlösung), Phasentrennung, Trocknung über einem Trockenmittel (z. B. Magnesiumsulfat), Filtration und Volumenreduzierung.

Um hohe Ausbeuten zu erzielen, wird vor der Basenwäsche im allgemeinen ein Verdünnungsmittel (z. B. Toluol, Methylenchlorid) zugesetzt, wenn als Lösungsmittel Toluol gewählt wird; für die Durchführung der Kondensationsreaktion werden weniger als 2 Liter Toluol pro Kilogramm Reaktionsmittel verwendet.

Stufe B, die Umwandlung von Oxathiolan (III) zu Oxathiolanoxid (V), erfolgt durch eine heterogene Reaktion mit wäßrigem Wasserstoffperoxid in einem wirksamen Gemisch aus einem geeigneten organischen Lösungsmittel (d. h. gemäß der vorhergehenden Beschreibung) und Wasser oder in Wasser allein. Die exakten Verhältnisannteile von Lösungsmittel, Wasser und Oxathiolan (III) sind nicht kritisch und können entsprechend der Löslichkeit des Oxathiolans (III) in dem

organischen Lösungsmittel erheblich variieren. Es versteht sich, daß die zweckmäßigste organische Lösungsmittelmenge im allgemeinen umgekehrt zur Löslichkeit von Oxathiolan (III) in diesem organischen Lösungsmittel variiert. Zur Vervollständigung der Oxidation könnten somit 0,6 Liter Chloroform pro Kilogramm Oxathiolan (III) als Funktion von etwa 1 bis 1,5 Litern Toluol pro Kilogramm Oxathiolan (III) verwendet werden. In jedem Fall werden im allgemeinen nicht mehr als etwa 4 Liter (z. B. 0,5 bis 4 Liter) flüssiges Medium (Wasser, oder Wasser plus Lösungsmittel), vorzugsweise nicht mehr als etwa 2 Liter, pro Kilogramm Oxathiolan in dieser Oxidationsstufe vorhanden sein. Im allgemeinen umfaßt das flüssige Medium mindestens 10 Gew.-% Wasser.

Der pH-Wert der wäßrigen Phase in Stufe B muß auf über 7 und vorzugsweise in dem Bereich von 8 bis 9 gehalten werden. Dadurch wird die Umkehrung von Oxathiolan (III) in die Ausgangsstoffe I und II unterdrückt. Jede geeignete Base, einschließlich der organischen und anorganischen Basen, kann zur Regulierung des pH-Wertes verwendet werden; besonders eignen sich Natriumkarbonat, Natriumazetat, Natriumformat und Natriumhydroxid. Die erforderliche Menge der Base wird zweckmäßigerweise in einem Liter Wasser auf vier Kilogramm Oxathiolanoxid (IV) gelöst, Wird Alternative (ii) (Stufe A) angewendet, so empfiehlt sich die Verwendung von gesättigter (6 bis 8 Gew.-%) Natriumkarbonatlösung (1 Liter auf 4 Kilogramm Oxathiolanoxid (IV)). Wird Alternative (i) (Stufe A) angewendet, so wird eine zusätzliche Base (z. B. Natriumhydroxid) zugesetzt, um die p-Toluolsulfonsäure zu kompensieren, die als Katalysator in Stufe A verwendet wird.

Die Oxidationsstufe wird mit Hilfe einer Schwermetallverbindung als Oxidationskatalysator durchgeführt; dabei handelt es sich vor allem um ein Metall (einschließlich Alkalimetall und Erdalkalimetall), Ammonium- oder Aminsalz von Wolfram- oder Molybdänsäure oder um eine Zirkonverbindung, speziell ein Zirkonsalz, wie z. B. Zirkontetrachlorid oder Zirkontetranitrat. Die bevorzugten Katalysatoren sind die Metallsalze von Wolfram- und Molybdänsäure. Am meisten wird Natriumwolframat als Katalysator bevorzugt. Katalytische Konzentrationen liegen bei etwa 0,1 oder darunter bis 2 oder mehr Gew.-% auf der Basis des Oxathiolangewichts. Ohne einen solchen Katalysator läuft die Reaktion nur langsam oder gar nicht in dem oben beschriebenen Medium ab.

Die Oxidationsstufe wird unter starkem Rühren bei Temperaturen von 0 bis 25 °C durchgeführt. Da die Reaktion exotherm ist, ist in den Anfangsstadien Kühlung angezeigt. Die Kontrolle der Reaktion wird durch allmählichen Zusatz des Oxidationsmittels vereinfacht, so daß vor allem am Anfang eine übermäßige exotherme Reaktion vermieden wird. Es ist besonders vorteilhaft, die Reaktion der Stufe B in zwei Stufen durchzuführen; in der ersten Stufe, die im typischen Fall 1 bis 3 Stunden dauert, kann man die Temperatur bis an das obere Ende (z. B. 20 bis 25 °C) des Reaktionstemperaturbereichs steigen lassen. Während der Anfangsphase der ersten Stufe erfolgt der langsame Zusatz von 35%igem Wasserstoffperoxid (andere handelsübliche Qualitäten, z. B. 30- bis 70%ig, können verwendet werden) (z. B. tropfenweiser Zusatz über einen Zeitraum von 10 bis 30 Minuten im Labormaßstab). Im allgemeinen wird eine Peroxidmenge verwendet, die dem Oxathiolan (III) annähernd äquivalent ist (im allgemeinen ein leichter Überschuß).

Eine einfache Phasentrennung schließt die Reaktionsfolge in den Fällen ab, in denen als Lösungsmittel ein chlorierter Kohlenwasserstoff oder ein Alkylester einer aliphatischen Säure verwendet wird. Wird als Lösungsmittel ein aromatischer Kohlenwasserstoff verwendet, so wird zweckmäßigerweise eine Methylenchloridmenge (im allgemeinen die Mindestmenge, die notwendig ist, um ein Zweiphasensystem zu erzielen, z. B. 10 bis 100 Vol.-% des Reaktionsgemisches) zugesetzt. In jedem Fall wird die wäßrige Phase beseitigt oder rückgeführt (zur Rückgewinnung von Natriumwolframat). Die organische Phase wird über einem Trockenmittel (z. B. Magnesiumsulfat) oder durch azeotrope Destillation eines Teils des Lösungsmittels getrocknet, um das vorhandene Wasser zu entziehen. In den Fällen, in denen als Lösungsmittel ein chlorierter Kohlenwasserstoff oder ein Alkylester einer aliphatischen Säure gewählt wird, sind die getrockneten Lösungen für Stufe C geeignet. Die Toluol-Methylenchlorid-Oxathiolanoxid-(IV)-Lösung wird im Volumen reduziert, um das vorhandene Methylenchlorid zu entziehen und das Oxathiolanoxid (IV) für Stufe C geeignet zu machen. Auf Wunsch kann diese Volumenreduzierung der Toluol-Methylenchlorid-Oxathiolanoxid-(IV)-Lösung mit der Anfangsstufe von Stufe C kombiniert werden.

Das mit der Natriumwolframat-Wasserstoffperoxid-Methode dargestellte Oxathiolanoxid (IV) ist ein wärmeempfindlicher Sirup, der im allgemeinen aus einem Gemisch aus Cis/Trans-Isomeren, im typischen Fall im Verhältnis von etwa 2 : 1 besteht. Oxathiolanoxid (IV) zersetzt sich schnell bei Temperaturen über 50 °C oder in Gegenwart von Säuren; daher sollten alle Volumenreduzierungen bei reduzierten Drücken

215367

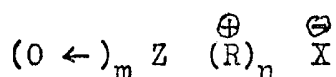
-13-

25.2.1980

56 123 / 18

unter neutralen oder leicht basischen Bedingungen durchgeführt werden.

Zur Durchführung von Stufe C wird Oxathiolanoxid (IV) (falls es nicht bereits in Lösung ist) in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst, das im wesentlichen aus einem chlorierten Kohlenwasserstoff oder einem Alkylester einer aliphatischen Säure besteht oder in einem Medium suspendiert ist, das im wesentlichen aus einem aromatischen Kohlenwasserstoff in einer Menge von z. B. 1 bis 12 Litern Lösungsmittel je Kilogramm Oxathiolanoxid (IV) besteht. Ein wirksames Gemisch aus einer dehydrierenden Säure (z. B. p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure oder 2-Napththalensulfonsäure) und einer Oniumverbindung wird zugesetzt. Typische Oniumverbindungen sind Ammonium-, Sulfonium-, Sulfoxonium- und Phosphoniumverbindungen, die durch die Formel



dargestellt werden können, wobei X Halogen (Fluor, Chlor, Brom oder Jod) oder das Anion von Methansulfon- oder Paratoluolsulfonsäuren ist; die R werden aus der Gruppe ausgewählt, die aus Alkyl (im allgemeinen C₁ oder C₁₆), Phenyl (unsubstituiert oder substituiert mit einem nicht-interferierenden Austauschstoff) und Benzyl besteht, und können dieselben oder verschiedene sein, Z ist Stickstoff, Phosphor oder Schwefel, m ist Null, wie Z Stickstoff oder Phosphor ist und Null oder 1, wenn Z Schwefel ist, n ist 4, wenn Z Stickstoff oder Phosphor ist, und 3, wenn Z Schwefel ist. Der Katalysator kann ein quaternäres Ammoniumsalz sein,

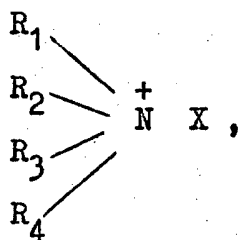
215367

-14-

25.2.1980

56 123 / 18

speziell ein quaternäres Ammoniumhalogenid, dargestellt durch die Formel



wobei X Halogen (Fluor, Chlor, Brom oder Jod) ist und R_1 , R_2 , R_3 und R_4 gleich oder verschieden sind und z. B. Alkyl (im allgemeinen $C_1 - C_{16}$) Phenyl (nicht-substituiert oder substituiert mit einem nicht-interferierenden Austauschstoff), Benzyl etc. sein können. Am meisten bevorzugt werden Tetrabutylammoniumbromid, Tetrapentylammoniumjodid und Trimethylphenylammoniumbromid. Im allgemeinen werden Anfangsmengen des dehydratisierenden Mittel und der Oniumverbindungen im Gewichtsverhältnis von etwa 1 : 20 verwendet, andere Verhältnisse sind jedoch ebenfalls geeignet. Bemerkenswert kleine Mengen (z. B. 0,25 Gew.-% oder weniger, bis 3 Gew.-% oder mehr, bezogen auf das Oxathiolanoxid (IV) sind wirksam. Die entstehende Lösung (Suspension) wird einer mäßig erhöhten Temperatur ausgesetzt, die ausreicht, daß die Reaktion mit angemessener Geschwindigkeit abläuft, die jedoch nicht so hoch ist, daß Zersetzung verursacht wird. Eine Reaktionstemperatur von 40 bis 80 °C ist im allgemeinen zufriedenstellend. Dassich mit fortschreitender Reaktion bildende Wasser wird in geeigneter Weise entzogen, z. B. durch Rückfluß unter einer Trennvorrichtung, wie z. B. einem Dean-Starkabscheider. Dieser Rückfluß kann unter reduziertem Druck erfolgen, um ein Erhitzen auf eine zu hohe Temperatur zu vermeiden. Ein

215367

-15-

25.2.1980

56 123 / 18

typischer Rückflußtemperaturbereich reicht von 45 bis 50 °C. Im typischen Fall wird eine zusätzliche Menge der p-Toluolsulfonsäure (z. B. 1 Gew.-% des Oxathiolanoxids (IV)) zugesetzt und der Rückfluß für etwa 1 Stunde bei 45 bis 50 °C fortgesetzt, woran sich ein längerer Zeitraum (z. B. 2 bis 4 Stunden) des Rückflusses bei einer höheren Temperatur (z. B. 75 bis 80 °C außer bei Verwendung von Chloroform (das bei etwa 60 °C siedet)) anschließt. Etwa 30 % des Reaktionswassers bilden sich in der Anfangsphase, der Rest bei der erhöhten Temperatur. Es kann von Vorteil sein, das Reaktionsgemisch mit verdünnter Säure (z. B. Salzsäure) unmittelbar vor der Enderrhitzungsphase zu waschen. Die Lösung wird auf etwa 20 °C abgekühlt, mit einer wässrigen 10%igen Natriumhydroxidlösung (etwa 200 ml pro Mol Oxathiolan (III)) gewaschen, die organische Phase über einem Trocknungsmittel (z. B. Magnesiumsulfat) getrocknet und unter Vakuum im Volumen reduziert. Der Rückstand wird im typischen Fall aus einem geeigneten Lösungsmittel, im allgemeinen kaltes Toluol oder kalter Isopropylalkohol (z. B. 3 ml Lösungsmittel je Gramm Rückstand), auskristallisiert. Die bevorzugte Methode besteht darin, die Reaktionsfolge in Toluol durchzuführen, mit Base zu waschen, die Toluolschicht abzukühlen, um das Oxathiim (V) auszuscheiden, zu filtern und zu trocknen.

Es folgen typische Taktzeiten (tatsächliche Reaktionszeit ausschließlich der Zeit für solche Verfahrensschritte wie Lösungsmittelentzug, Phasentrennungen etc.):

<u>Stufe</u>	<u>Taktzeiten (Stunden)</u>		
	<u>Breit</u>	<u>Bevorzugt</u>	<u>Meistbevorzugt</u>
A	1 bis 10	2 bis 6	2 bis 4
B	1 bis 6	1 bis 4	1 bis 3

2 153 67**-16-**

25.2.1980

56 123 / 18

<u>Stufe</u>	<u>Taktzeiten (Stunden)</u>		
	<u>Breit</u>	<u>Bevorzugt</u>	<u>Meistbevorzugt</u>
C	2 bis 15	2 bis 10	2 bis 7

Der größte Produktivitätsgewinn, der mit der Erfindung ermöglicht wird, findet vor allem in Stufe C statt. Das kann an Hand der oben genannten kanadischen Patentschrift Nr. 1 036 167 von Lee, Beispiel 5, demonstriert werden, in der eine Reaktionszeit von mindestens 33 Stunden, gekoppelt mit einem Verdünnungsfaktor von 40 ml Lösungsmittel pro Gramm Reaktionsmittel, angegeben wird. Die Gesamtausbeute von Lee auf der Basis von Azetoazetanilid beträgt 71,5 % (Beispiel 1: 90,2 %; Beispiel 3: 93,33 %; Beispiel 5: 85 %). Das ist mit der in den folgenden Beispielen angegebenen besten Ausbeute, nämlich 63 % auf der Basis von Azetoazetanilid, bei Reaktionszeiten von 7 Stunden, gekoppelt mit einem Verdünnungsfaktor von 4 ml Lösungsmittel auf jedes Gramm Reaktionsmittel, zu vergleichen; auf dieser Basis beträgt die vorliegende Produktivität etwa das 41fache der Produktivität nach der kanadischen PS 1 036 167.

Die folgenden Beispiele dienen der Veranschaulichung der praktischen Ausführung der Erfindung im einzelnen.

Ausführungsbeispiel

Beispiel 1

Ein Gemisch aus Toluol (1200 ml), p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (12 g), 2-Merkaptoethanol (330 g, 4,225 Mole) und Azetoazetanilid (702,2 g, 4 Mole) fließt 5,5 Stunden

215367

-17-

25.2.1980

56 123 / 18

lang bei 60 bis 65 °C und einem Druck von etwa 140 mm Hg unter einem Dean-Starkabscheider zurück. Das Reaktionsgemisch wird auf 25 °C abgekühlt, Methylenchlorid wird zugesetzt (1000 ml) und die entstehende Lösung mit wäßriger gesättigter Natriumbikarbonatlösung (400 ml) gewaschen. Die organische Schicht wird abgeschieden, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Volumen unter Vakuum reduziert. Ausbeute 936 g (98,6 %) Oxathiolan (III).

Ein Gemisch aus Oxathiolan (III) (48,8 g, 0,205 Mol) (wie oben dargestellt), Toluol (73,2 ml), gesättigtem Natriumbikarbonat (10,2 ml) und Wasser (2 ml), das Natriumwolframardihydrat (0,19 g) enthält, wird stark gerührt und tropfenweise mit Wasserstoffperoxid (19,9 ml, 0,215 Mol) bei 0 bis 5 °C behandelt. Das Gemisch wird 2 Stunden bei 0 bis 5 °C und 2 Stunden bei 20 bis 25 °C gerührt. Eine Mindestmenge (175 ml) Methylenchlorid wird zugesetzt, um ein Zweiphasensystem zu erzielen. Die wäßrige Phase wird abgeschieden und mit einem kleinen Teil Methylenchlorid gewaschen. Die organischen Schichten werden kombiniert, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter Vakuum im Volumen reduziert.

Ein Gemisch aus rohem Oxathiolanoxid (IV) (wie oben dargestellt), Toluol (191,2 ml), Tetra-n-butylammoniumbromid (0,956 g) und p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (0,047 g) wird bei Rückfluß unter einem Dean-Starkabscheider bei 50 °C und einem Druck von etwa 80 mm Hg 3 Stunden lang erhitzt. Zusätzliche p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (0,72 g) wird zugesetzt; die Lösung fließt 1 Stunde lang bei 50 °C zurück, woran sich ein Rückfluß von 3 Stunden bei 80 °C anschließt.

215367**-18-****25.2.1980****56 123 / 18**

Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und mit wässriger 10%iger Natriumhydroxidlösung (20 ml) und Wasser (20 ml) gewaschen. Die organische Phase wird abgeschieden, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum im Volumen reduziert. Die Kristallisation aus Isopropylalkohol ergibt eine erste Ausbeute von 31g, 63 %, Oxathiin (V) auf der Basis von Azetoazetanilid (II).

Beispiel 2

Toluol (600 ml), p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (4 g), 2-Merkapto-ethanol (78 ml, 1,1 Mol, destilliert) und Azetoazetanilid (177 g, 1 Mol) werden bei Rückfluß unter einem Dean-Starkabscheider 5 1/4 Stunden lang bei 50 bis 55 °C und einem Druck von etwa 120 mm Hg erhitzt. Die Lösung wird auf 20 bis 23 °C abgekühlt und mit gesättigter Natriumbikarbonatlösung (100 ml) gewaschen. Die organische Schicht wird abgeschieden, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum im Volumen reduziert: Ausbeute 234,8 g Oxathiolan (III) (98,9 % auf der Basis von Azetoazetanilid).

Oxathiolan (III) (35,6 g, 0,15 Mol) (wie oben dargestellt), Toluol (110 ml), Wasser (10 ml), Natriumformat (0,6 g) und Natriumwolframatdihydrat (0,35 g) werden stark gerührt und tropfenweise mit Wasserstoffperoxid (13,6 ml, 34,1 %, 0,155 Mol) bei 0 bis 4 °C über 10 Minuten behandelt. Die Lösung wird weitere 2 Stunden in einem Eisbad und 2 Stunden bei 20 bis 23 °C gerührt. Eine Mindestmenge Methylenchlorid (etwa 175 ml) wird zugesetzt, um ein Zweiphasensystem zu

215367

-19-

25.2.1980

56 123 / 18

erzielen. Die organische Schicht wird abgeschieden, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum im Volumen reduziert (unter 45 °C) Ausbeute 48,5 g Oxathiolanoxid (IV) in Toluol.

Der Sirup, der Oxathiolanoxid (IV) (wie oben dargestellt) enthält, wird bei Rückfluß mit Toluol (140 ml), p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (0,036 g) und Tetrabutylammoniumbromid (0,7 g) unter einem Dean-Starkabscheider bei 45 bis 47 °C und einem Druck von etwa 80 mm Hg 3 Stunden lang erhitzt. Zusätzliches p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (0,63 g) wird zugesetzt und die Lösung bei einer Rückflußtemperatur von 45 bis 47 °C 1 Stunde lang und anschließend 2 1/2 Stunden lang bei 75 bis 76 °C erhitzt.

Die Lösung wird abgekühlt, mit 10%igem Natriumhydroxid (2 x 10 ml) und Wasser (10 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Dieses Material wird anschließend aus Toluol auskristallisiert. Ausbeute (21,1 g) von Oxathiin (V) 59 % auf der Basis von Azetoazetanilid (II).

Beispiel 3

Ein Gemisch aus Toluol (50 ml), Azetoazetanilid (35,4 g, 0,2 Mol), 2-Merkaptoethanol (14,4 ml, 0,203 Mol, destilliert) und p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (0,5 g) fließt 2 1/2 Stunden unter einem Dean-Starkabscheider zurück, der vom Reaktionsgefäß durch eine 12"-Vigreux-Kolonne getrennt ist. Die Lösung wird abgekühlt und über Nacht stehen gelassen. Anschließend wird sie bei 20 bis 23 °C mit zusätzlichem Toluol (40 ml), gesättigtem Natriumbikarbonat (9 ml) und 10%igem Natriumhydroxid (1 ml) 25 Minuten lang ge-

215367

-20-

25.2.1980

56 123 / 18

rührt. Wasser (2 ml), das Natriumwolframatdihydrat (0,2 g) enthält, wird zugesetzt. Die Lösung wird abgekühlt und tropfenweise mit Wasserstoffperoxid (18,5 ml, 32,2 %, 0,205 Mol) bei 2 bis 4 °C unter starkem Rühren und 10 Minuten lang behandelt. Die Lösung wird in einem Eisbad 2 Stunden lang und 2 Stunden lang bei 23 bis 25 °C gerührt. Eine Mindestmenge Methylenchlorid (etwa 130 ml) wird zugesetzt. Die organische Schicht wird abgeschieden, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum (45 °C oder darunter) im Volumen reduziert. Ausbeute 59,1 g. Umwandlung 93 ± 2 Mol% von Azetoazetanilid (II) zu Oxathiolanoxid (IV).

Beispiel 4

Beispiel 1 wird wiederholt, außer daß anstelle des Beginns mit nicht-substituiertem Azetoazetanilid der entsprechende 2-Methoxyphenylkörper verwendet wird, um 5,6-Dihydro-N-(2-methoxyphenyl)-2-methyl-1,4-oxathiin-3-karboxamid in einer Ausbeute von 46 bis 50 % auf der Basis des substituierten Azetoazetanilids zu bilden.

Beispiel 5

Beispiel 1 wird wiederholt, außer das anstelle des Beginns mit nicht-substituiertem Azetoazetanilid der entsprechende 2-Methylphenylkörper verwendet wird, um 5,6-Dihydro-2-methyl-N-(2-methylphenyl)-1,4-oxathiin-3-karboxamid in einer Ausbeute von 58 % auf der Basis des substituierten Azetoazetanilids zu bilden.

215367

-21-

25.2.1980

56 123 / 18

Beispiel 6

Dieses Beispiel veranschaulicht die Verwendung von Trimethylsulfoniumjodid als Katalysator in Stufe C, der Ringexpansionsreaktion. Oxathiolan (III) (56,6 g, 0,238 Mol) wird dargestellt und zu Oxathiin (V) (26,8 g, 0,114 Mol) gemäß Beispiel 1 unter Verwendung von Trimethylsulfoniumjodid (1,1 g) anstelle des Tetrabutylammoniumbromids umgewandelt. Ausbeute 47,7 % auf der Basis von Azetoazetanilid.

Beispiel 7

Dieses Beispiel veranschaulicht die Verwendung von Tetrabutylphosphoniumbromid als Katalysator in der Ringexpansion von Stufe C. Oxathiolan III (56,0 g, 0,236 Mol) wird dargestellt und gemäß Beispiel 1 unter Verwendung von Tetrabutylphosphoniumbromid (1,1 g) anstelle von Tetrabutylammoniumbromid zu Oxathiin (V) umgewandelt. Ausbeute 49,7 % auf der Basis von Azetoazetanilid.

Beispiel 8

Dieses Beispiel veranschaulicht die Verwendung von Trimethylsulfoxoniumjodid als Katalysator in der Ringexpansion, Stufe C. Oxathiolan III (52,1 g, 0,219 Mol) wird dargestellt und gemäß Beispiel 1 unter Verwendung von Trimethylsulfoxoniumjodid (1,1 g) anstelle von Tetrabutylammoniumbromid zu Oxathiin (V) (25,0 g, 0,106 Mol) umgewandelt. Ausbeute 48,4 % auf der Basis von Azetoazetanilid.

215367

-22-

25.2.1980

56 123 / 18

Beispiel 9

Dieses Beispiel veranschaulicht die Verwendung von Triphenyl-n-propylphosphoniumbromid als Katalysator in der Ringexpansion, Stufe C. Oxathiolan (III) (57,2 g, 0,241 Mol) wird dargestellt und gemäß Beispiel 1 unter Verwendung von Triphenyl-n-propylphosphoniumbromid (1,1 g) anstelle von Tetrabutylammoniumbromid zu Oxathiin V (18,9 g, 0,080 Mol) umgewandelt. Ausbeute 33,2 % auf der Basis von Azetoazetanilid.

Tabelle A faßt eine Reihe von Durchgängen von Stufe A, die Kondensationsreaktion, gekennzeichnet als Durchläufe A - 1 bis A - 7, unter Verwendung verschiedener Lösungsmittel und Bedingungen zusammen, wobei die Resultate angegeben werden. In Tabelle A steht "pTSA" für p-Toluolsulfonsäuremonohydrat und "REACTANTS" (Reaktionsmittel) für 2-Merkaptoethanol plus Azetoazetanilid. Die Ausbeute und Umwandlung basieren auf Azetoazetanilid.

Tabelle B faßt eine Serie von Durchgängen oder Durchläufen von Stufe B, der Oxidationsreaktion, gekennzeichnet durch Durchläufe B - 1 bis B - 15, zusammen. In Tabelle B steht "III" für das nicht oxidierte Oxathiolan; die Spalte mit der Überschrift "Quelle III" kennzeichnet den Durchlauf von Tabelle A, aus dem das Oxathiolan gewonnen wurde. Alle Durchläufe in Tabelle B werden im Toluollösungsmittel durchgeführt, ausgenommen B-4, der in Chloroform durchgeführt wird. Die Umwandlung wird als Mol-% auf der Basis von Azetoazetanilid ausgedrückt.

-23-

25.2.1980
56 123 / 18

215301 -23-

Tabelle A
Atufe A - Kondensationsreaktion

Durchgang	Lösungs- mittel	Reakti- onstemp. °C	Reaktions- zeit, Stunden	2-Mer- kapto- ethanol- überschuß	PTSA Gew.-% Reak- tions- mittel	Roh- ausbeu- te Oxa- thio- lan III Gew.-%	Um- wand- lung Mol-%	Rein- heit, Gew.-%	ML Lösungs- mittel pro g Reaktions- mittel
A-1	Toluol	50 - 55	5,25	10	1,5	99	99,1	99,1	2,3
A-2	Toluol	60 - 65	5,5	5,6	1,1	98,6	97,7	-	1,15
A-3	Toluol	60	4,5	1,5	0,9	nicht iso- liert	98,4	-	1
A-4	Toluol	55 - 60	6,5	3,7	0,9	nicht isoliert	98,7	-	1
A-5	CHCl ₃	60	4	1,1	1,2	95,2	98	-	1
A-6	Isopro- pylacetat	58 - 61	4,5	1,1	1,2	100	99	-	1
A-7	Toluol	50 - 60	6	10	1,5	98	-	100	1,3

56 123 / 18

-24-

Tabelle B
Stufe B- Oxidationsreaktion

Durch- gang	Quelle III	ML III	Lö- sungs- mittel je g III	Natri- umfor- mat Gew.-% III	NaHCO ₃ (gesamt) ml je g III	NaOH (10 %) ml je g III	H ₂ O ml je g III	Na ₂ WO ₄ Gew.-% III	Zeit Stufe (Std.)	Temp. Stufe 1 (°C)	Temp. Stufe 2 (Std)	Temp. Stufe 2 (°C)	Mol.-% Umwand- lung
B-1	A-2	1,5	-	0,2	-	-	0,04	0,4	2	0 - 5	2	20 - 25	94
B-2	A-2	1,5	-	0,2	-	-	0,04	0,4	2	0 - 5	2	20 - 25	96,5
B-3	A-2	1,5	-	0,2	-	-	0,04	0,4	2	0-5	2	20 - 25	96
B-4	A-5	0,66	2,2	-	-	-	0,26	0,4	2	-	2,5	22- 24	90
B-5	A-4	1,3	-	0,25	0,3	-	0,04	0,4	2,3	5 - 11	1,5	20 - 25	97
B-6	A-3	1,9	-	0,25	0,2	-	0,4	0,4	2,1	2 - 4	2	23- 25	94,9
B-7	A-1	3,1	1,7	-	-	-	-	1,0	2	0,4	2	20 - 23	95
B-8	A-7	1,5	---	0,2	---	---	0,04	0,4	2	0	2	25	97,8
B-9	A-7	1,5	---	0,2	---	---	0,04	0,4	2	0	2	25	96,2
B-10	A-7	1,5	---	0,2	---	---	0,04	0,4	2	0	2	25	95,1
B-11	A-7	1,5	---	0,2	---	---	0,04	0,4	2	0	2	25	94,7
B-12	A-1	1,5	-	0,27	-	-	0,05	0,35	2	5 - 18	2	20 - 25	89,3
B-13	A-1	1,4	-	0,26	-	-	0,05	0,35	2	5 - 15	2	20 - 25	89,2
B-14	A-1	1,4	-	0,38	-	-	0,05	0,35	2	10 - 15	2	20 - 27	94,9
B-15	A-1	1,4	-	0,35	-	-	0,05	0,35	2	10 - 15	2	25 - 27	97,3

Tabelle C faßt eine Reihe von Durchgängen von Stufe C, der Ringexpansionsreaktion, zusammen, gekennzeichnet als Durchgänge C-1 bis C-12. In Tabelle C steht "IV" für das Oxathiolanoxid und "III" für das nicht-oxidierte Oxathiolan. Die Spalte mit der Überschrift "Quelle IV" kennzeichnet den Durchgang von Tabelle B, aus dem das Oxid gewonnen wird. "pTSA" bedeutet p-Toluolsulfonsäuremonohydrat. Als Lösungsmittel wird in der Ringexpansionsreaktion Toluol verwendet, ausgenommen Durchgang C-5 mit dem Reaktionslösungsmittel n-Butylazetat und Durchgang C-6 mit dem Reaktionslösungsmittel Chloroform. Die Oniumverbindung ist in allen Durchgängen Tetrabutylammoniumbromid, ausgenommen Durchgang C-7, in dem Tetrapentylammoniumjodid verwendet wird, C-9 mit Trimethylsulfoniumjodid, C-10 mit Tetrabutylphosphoniumbromid, C-11 mit Trimethylsulfoxoniumjodid und C-12 mit Triphenyl-n-propylphosphoniumbromid. In den Durchgängen C-5, C-6 und C-7 wird das Reaktionsgemisch zwischen den Stufen II und III mit verdünnter Salzsäure gewaschen (etwa 5 %; 2 x 200 ml pro Mol). Das Reinigungslösungsmittel ist Isopropylalkohol in allen Fällen außer Durchgang C-4 und C-9, in denen für die Reinigung Toluol verwendet wird. Die Ausbeute basiert auf Azetazanilid.

Das in den Durchgängen C-1 bis C-8 gewonnene Material wurde durch protonenmagnetische Resonanz und Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie geprüft und erwies sich als 5,6-Dihydro-2-methyl-N-phenyl-1,4-oxathiin-3-karboxamid.

56 123 / 18

-26-

Tabelle C

Durch- gang	Quelle IV	Lösungs- mittel je g III	Quater- nâres Salz Gew.-% IV	Stufe C - Ringexpansionsreaktion										Stufe 3		
				Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Temp. pTSA	Zeit	Temp. pTSA	Zeit	Temp. pTSA	Zeit	Temp. pTSA	Zeit	Temp. pTSA	Ausbeute
				Stun- den	Stun- den	Stun- den	°C	III	°C	III	°C	III	°C	III	°C	Gew.-%
C-1	B-1	3,9	2	3	3	1	50	1,5	50	1,5	50	1,5	50	1,5	80	63
C-2	B-2	3,9	0,5	3	3	1	40 - 45	1,5	50	1,5	50	1,5	50	1,5	75	59,3
C-3	B-3	9	0,5	3	3	1	50	1,5	50	1,5	50	1,5	50	1,5	80 - 85	59
C-4	B-7	3,9	2	3	3	1	45 - 47	1,8	45 - 47	1,8	45 - 47	1,8	45 - 47	1,8	75 - 76	59
C-5	B-8	3,9	2	3	3	1	46 - 48	1	46 - 48	1	46 - 48	1	46 - 48	1	75 - 80	51,7
C-6	B-9	3,9	2	3	3	1	47	1	47	1	45 - 46	1,5	46	1,5	64	54
C-7	B-10	3,9	2	3	3	1	47 - 48	1	47 - 48	1	45 - 46	1,5	46	1,5	72 - 77	31,9
C-8	B-11	3,9	2	3	3	1	46 - 48	1,5	46 - 48	1,5	46	1,5	46	1,5	75 - 76	60,6
C-9	B-12	4	1,9	2	2	1,5	50 - 55	1,3	50 - 55	1,3	50 - 55	1,3	50 - 55	1,3	75 - 80	47,7
C-10	B-13	4,5	1,9	2	2	1	50 - 55	1,2	50 - 55	1,2	50 - 55	1,2	50 - 55	1,2	78 - 80	49,7
C-11	B-14	2,9	2	2	2	1	50 - 55	1,8	50 - 55	1,8	50 - 55	1,8	50 - 55	1,8	75 - 80	48,4
C-12	B-15	2,6	1,9	2,5	2,5	1,5	50 - 55	1,7	50 - 55	1,7	50 - 55	1,7	50 - 55	1,7	78 - 80	33,2

215367 - 27 -

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 5,6-Dihydro-2-methyl-N-phenyl-1,4-oxathiin-3-carboxamid, gekennzeichnet dadurch, daß man
 - a) zur Herstellung von 2-Methyl-N-phenyl-1,3-oxathiolan-2-azetamid-3-oxid
 - aa) das 2-Methyl-N-phenyl-1,3-oxathiolan-2-azetamid mit Wasserstoffperoxid unter basischen Bedingungen umsetzt, und zwar in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Schwermetallverbindung als Oxidationskatalysator in einem flüssigen Medium, das aus Wasser oder Wasser plus mindestens einer aprotischen organischen Lösungsmittelflüssigkeit besteht, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus
 - aaa) aromatischem Kohlenwasserstofflösungsmittel mit einem Siedepunkt nicht über 145°C,
 - abb) chloriertem Kohlenwasserstofflösungsmittel mit einem Siedepunkt nicht über 130° C und
 - aac) einem Lösungsmittel mit einem Siedepunkt nicht über 130° C, bei dem es sich um ein Alkylester einer aliphatischen Karbonsäure handelt; das entstehende Gemisch wird unter Rühren einer Temperatur von 0 bis 25° C ausgesetzt, wobei sich 2-Methyl-N-phenyl-1,3-oxathiolan-2-azetamid-3-oxid bildet, und
 - ab) das 2-Methyl-N-phenyl-1,3-oxathiolan-2-azetamid-3-oxid mit einer katalytischen Menge einer quaternären Ammonium-, Sulfonium-, Sulfoxonium- oder Phosphoniumverbindung umsetzt unter sauren Bedingungen in mindestens einer aprotischen organischen Flüssigkeit, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus (a) aromatischem Kohlenwasserstofflösungsmittel mit einem Siedepunkt nicht über 145° C, (b) chloriertem Kohlenwasserstoff-

215367

- 28 -

Lösungsmittel mit einem Siedepunkt nicht über 130° C und (c) einem Lösungsmittel mit einem Siedepunkt nicht über 130° C, bei dem es sich um ein Alkylester einer aliphatischen Karbonsäure handelt und das Gemisch bei einer Temperatur von 45 bis 80° C erhitzt, während das sich bildende Reaktionswasser entzogen wird, sowie anschließend das so gebildete 5,6-Dihydro-2-methyl-N-phenyl-1,4-oxathiin-3-karboxamid aus dem Reaktionsgemisch zurückgewinnt, oder

b) folgende Schritte durchführt

(ba) Darstellung von 2-Methyl-N-phenyl-1,3-oxathiolan-2-azetamid durch Verbinden von 2-Merkaptoethanol und Azetoazetanilid in einer aprotischen organischen Lösungsmittelflüssigkeit, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus

(baa) aromatischem Kohlenwasserstofflösungsmittel mit einem Siedepunkt nicht über 145°C,

(bab) chloriertem Kohlenwasserstofflösungsmittel mit einem Siedepunkt nicht über 130° C und

(bac) einem Lösungsmittel mit einem Siedepunkt nicht über 130° C, bei dem es sich um ein Alkylester einer aliphatischen Karbonsäure handelt, in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure oder 2-Naphthalensulfonsäure in einer Menge, die ausreicht, um die Kondensationsreaktion von 2-Merkaptoethanol und Azetoazetanilid zu katalysieren, Erhitzen des Reaktionsgemisches auf eine Temperatur von 45 bis 70° C und Erhitzen des durch die genannte Reaktion entstehenden Kondensationswassers, wobei sich 2-Methyl-N-phenyl-1,3-oxathiolan-2-azetamid bildet;

(bb) ohne Rückgewinnung des 2-Methyl-N-phenyl-1,3-oxathiolan-2-azetamids aus dem Reaktionsgemisch von Stufe

(ba) wird dem genannten Reaktionsgemisch eine Base zugesetzt, um einen pH-Wert innerhalb des Bereichs 8 bis 9 zu erzielen; dem entstehenden basischen Gemisch wird

allmählich wäßriges Wasserstoffperoxid in Gegenwart einer Schwermetallverbindung als Oxidationskatalysator zugesetzt, die aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Metallsalzen und Wolframsäure, Metallsalzen von Molybdänsäure und Zirkonsalzen besteht, und zwar in einer Menge, die ausreicht, um die Oxidation des genannten Oxathiolanzwischengliedes durch das Wasserstoffperoxid zu katalysieren, und das Gemisch wird auf einer Temperatur von 0 bis 25°C gehalten, während es gerührt wird, wobei sich 2-Methyl-N-phenyl-1,3-oxathiolan-2-azetamid-3-oxid bildet;

(bc) Abscheidung der organischen Phase des Gemisches aus Stufe (bb), Trocknen der genannten organischen Phase und -ohne Rückgewinnung des genannten 3-Oxids- Zusatz von Toluolsulfonsäure oder 2-Naphthalensulfonsäure und einer Verbindung zu der genannten organischen Phase, wobei diese Verbindung aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Tetra-n-butylammoniumbromid, Tetra-n-pentylammoniumjodid, Trimethylphenylammoniumbromid, Trimethylsulfoniumjodid, Tetrabutylphosphoniumbromid, Trimethylsulfoxoniumjodid und Triphenylpropylphosphoniumbromid besteht, in Mengen, die ausreichen, um die Entwicklung von Wasser und die Ringexpansion des genannten 3-Oxids zu katalysieren, sowie Erhitzen des Gemisches bei einer Temperatur von 45 bis 80° C und Entziehen des gebildeten Reaktionswassers, so daß sich das gewünschte 5,6-Dihydro-2-methyl-N-phenyl-1,4-oxathiin-3-karboxamid bildet.

2. Verfahren nach Punkt 1a, gekennzeichnet dadurch, daß Stufe (ab) direkt mit dem Gemisch aus Stufe (aa) ohne Lösungsmittelwechsel durchgeführt wird.

215367 - 30 -

3. Verfahren gemäß Punkt 1a, gekennzeichnet dadurch, daß das 2-Methyl-N-phenyl-1,3-oxathiolan-2-azetamid in Form eines in situ Reaktionsprodukts von 2-Merkaptoethanol und Azetoazetanilid, dargestellt in einem organischen Lösungsmittel gemäß Stufe (aa), bereitgestellt wird.
4. Verfahren gemäß Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß die Herstellung des 2-Methyl-N-phenyl-1,3-oxathiolan-2-azetamids sowie die Stufen (aa) und (ab) in demselben organischen Lösungsmittel erfolgt.
5. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 4, gekennzeichnet dadurch, daß das Lösungsmittel Xylol, Toluol, Chloroform, Isopropylazetat oder n-Butylazetat ist.
6. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß das flüssige Medium in Stufe (aa) mindestens 10 Gew.-% Wasser umfaßt.
7. Verfahren gemäß Punkt 1a, gekennzeichnet dadurch, daß in Stufe (aa) nicht mehr als 4 Liter flüssiges Medium pro Kilogramm des genannten Oxathiolans vorhanden sind.
8. Verfahren gemäß Punkt 1a, gekennzeichnet dadurch, daß der pH-Wert des Reaktionsgemisches in Stufe (aa) 8 bis 9 beträgt.
9. Verfahren gemäß Punkt 1a, gekennzeichnet dadurch, daß die Schwermetallverbindung ein Metallsalz der Wolfram- oder Molybdänsäure ist.

215367 - 31 -

10. Verfahren gemäß Punkt 1a, gekennzeichnet dadurch, daß der Katalysator in Stufe (ab) Tetra-n-butylammoniumbromid, Tetra-n-pentylammoniumjodid, Trimethylphenylammoniumbromid, Trimethylsulfoniumjodid, Tetrabutylphosphoniumbromid, Triphenylpropylphosphoniumbromid oder Trimethylsulfoxoniumjodid ist.
11. Verfahren gemäß Punkt 1b, gekennzeichnet dadurch, daß das genannte aprotische organische Lösungsmittel (baa) ein aromatischer Kohlenwasserstoff mit einem Siedepunkt nicht über 143°C ist und dem Reaktionsgemisch zum Abschluß von Stufe (bb) eine Methylenchloridmenge zugesetzt wird, die 10 bis 100 Vol.-% des Reaktionsgemisches vor der Abscheidung der organischen Phase für Stufe (bc) entspricht.
12. Verfahren gemäß Punkt 11, gekennzeichnet dadurch, daß das Methylenchlorid nach Abscheidung der genannten organischen Phase und vor Beginn von Stufe (bc) verdampft wird.
13. Verfahren gemäß Punkt 1b, gekennzeichnet dadurch, daß Stufe (bc) bei einer Temperatur innerhalb des Bereichs von 45 bis 50°C durchgeführt wird, bis sich 30 % der theoretischen Reaktionswassermenge gebildet haben und das Reaktionsgemisch anschließend bei einer höheren Temperatur von 75 bis 80°C erhitzt wird.
14. Verfahren gemäß Punkt 13, gekennzeichnet dadurch, daß das Reaktionsgemisch vor dem Erhitzen bei der genannten höheren Temperatur mit verdünnter Säure gewaschen wird.
15. Verfahren gemäß Punkt 1b, gekennzeichnet dadurch, daß das flüssige Medium in folgenden Mengen vorhanden ist:

215367 - 32 -

zwischen 0,5 und 6 Litern pro Kilogramm Azetoazetanilid und Merkaptoethanol in Stufe (ba);
zwischen 0,5 und 4 Litern pro Kilogramm des genannten Oxathiolans in Stufe (bb), und
zwischen 1 und 6 Litern pro Kilogramm des genannten 3-Oxids in Stufe (be).

16. Verfahren gemäß Punkt 1b, gekennzeichnet dadurch, daß das genannte Lösungsmittel Toluol und der Oxidationskatalysator Natriumwolframat ist.