



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 20 979 T2** 2006.11.16

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 301 469 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 20 979.6**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP01/08238**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 967 194.0**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/006211**
(86) PCT-Anmeldetag: **17.07.2001**
(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **24.01.2002**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.04.2003**
(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **21.06.2006**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.11.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07C 251/40** (2006.01)
C07C 319/14 (2006.01)
C07D 261/04 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
10035075 **17.07.2000** **DE**

(73) Patentinhaber:
BASF AG, 67063 Ludwigshafen, DE

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:
**LOCHTMAN, Rene, 68161 Mannheim, DE; KEIL,
Michael, 67251 Freinsheim, DE; GEBHARDT,
Joachim, 67157 Wachenheim, DE; RACK, Michael,
69123 Heidelberg, DE; VON DEYN, Wolfgang,
67435 Neustadt, DE**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 4-THIOALKYLBROMBENZOL DERIVATEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

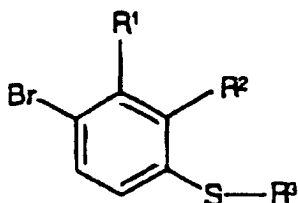
[0001] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 4-Thioalkyl-brombenzol-Derivaten.

[0002] 4-Thioalkyl-brombenzol-Derivate sind wertvolle Verbindungen, die als Zwischenprodukte in der chemischen Industrie verwendet werden. Sie eignen sich beispielsweise zur Herstellung von Wirkstoffen, die im Bereich des Pflanzenschutzes eingesetzt werden, oder auch zur Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen oder anderen chemischen Endprodukten. In WO 99/58509 wird beispielsweise für den Fall der Pflanzenwirkstoffe ein Verfahren zur Herstellung von Isoxazolin-3-yl-acrylbenzolen beschrieben, in denen 4-Thioalkyl-brombenzol-Derivate als Zwischenprodukte zur Herstellung von Pflanzenwirkstoffen eingesetzt werden. In WO 98/31681 sind diese Wirkstoffe (2-Alkyl-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-acylbenzole) als herbizid wirksame Verbindungen beschrieben.

[0003] Die bisher bekannten Verfahren zur Herstellung von 4-Thioalkyl-brombenzol-Derivaten, wie z.B. in WO 99/58509 beschriebene Verfahren, sind technologisch aufwendig, insbesondere hinsichtlich der Reaktionsführung und Aufreinigung bzw. Aufarbeitung der Reaktionslösung. Insofern sind diese Verfahren für die technische Herstellung von 4-Thioalkyl-brombenzol-Derivaten in größerem Maßstab nur bedingt geeignet.

[0004] Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein alternatives Herstellungsverfahren dieser Verbindungen zur Verfügung zu stellen.

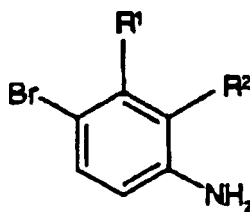
[0005] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 4-Thioalkyl-brombenzol-Derivaten der Formel I



I

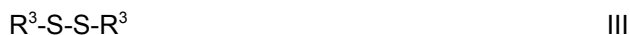
wobei

R¹ C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Halogenalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Halogenalkoxy, C₃-C₈-Cycloalkyl, Halogen ist, R² Cyano oder ein heterocyclischer Rest ist, R³ C₁-C₆-Alkyl ist; dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



II

in der R¹ und R² die oben genannten Bedeutungen haben, mit einem Dialkyldisulfid der Formel III



in Gegenwart eines Nitrits und eines Katalysators in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt, wobei das Molekülverhältnis von Katalysator zur Verbindung der Formel II 0,005:1 bis 0,05:1 beträgt.

[0006] Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von 4-Thioalkyl-brombenzol-Derivaten zeichnet sich gegenüber den bisher bekannten Verfahren überraschenderweise durch folgenden Vorteil aus: Vorteilhaft ist, daß bei dem erfindungsgemäßen Verfahren eine aufwendige Aufreinigung der Reaktionslösung durch Filtration des Katalysators vermieden werden kann. Hierdurch wird im Vergleich zu den bisher bekannten Verfahren eine höhere Zeit- und Kosteneffizienz bei der Herstellung der Verbindungen I erzielt. Ein weiterer Vorteil bei der Aufarbeitung der Reaktionslösung besteht darin, daß bei der durch Extraktion erfolgenden Aufreinigung der Reaktionslösung durch Zugabe von Wasser zur organischen Phase eine deutlich bessere Phasentrennung erzielt wird. Die Phasentrennung erfolgt schneller und die Phasengrenze ist deutlich besser erkennbar als dies bei den bisher bekannten Verfahren der Fall ist. Hierdurch wird ebenfalls eine höhere Zeit- und Kosteneffizienz bei der Herstellung von Verbindungen I erzielt.

[0007] Die Ausbeute nach dem erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung von Verbindungen I liegt bei mindestens 50% bzw. 60%, vorzugsweise mindestens 70% oder 80%, besonders bevorzugt mindestens 85%.

[0008] Außerdem werden die Verbindungen der Formel I in höherer Reinheit erhalten. Dies ist vor allem dann der Fall, wenn bei dem erfindungsgemäßen Verfahren die Verbindung II zusammen mit dem Katalysator in einem geeigneten Lösungsmittel vorgelegt wird, und anschließend die kontinuierliche oder portionsweise Zugabe des Nitrits erfolgt. Diese Verfahrensvariante ist zusätzlich mit verfahrenstechnischen Vorteilen verbunden. Eine weitere Verbesserung der Produktreinheit kann ferner dadurch erzielt werden, indem bei der weiteren Aufarbeitung des Produktes die Extraktion zunächst mit konzentrierter Salzsäure erfolgt, die erst zur Phasentrennung mit Wasser verdünnt wird. Aufgrund der erzielten höheren Reinheit des erhaltenen Rohproduktes kann insgesamt die Anzahl weiterer zusätzlicher Reinigungs-

schritte zur Isolierung und Aufarbeitung der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Verbindungen I reduziert werden. Dies ist insbesondere von Vorteil bei der großtechnischen Herstellung der Verbindungen I, da hierdurch insgesamt ein effizientes und kostengünstiges Verfahren zur Verfügung gestellt werden kann.

[0009] Die zuvor in der Definition von R¹-R³ genannten Reste haben insbesondere folgende Bedeutungen:

C₁-C₆-Alkyl bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen, wie z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl oder n-Hexyl; C₁-C₄-Alkyl wie z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl oder tert.-Butyl wird bevorzugt.

[0010] C₁-C₆-Halogenalkyl bedeutet eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₆-Alkylgruppe, wie oben erwähnt, die teilweise oder vollständig durch Fluor, Chlor, Brom und/oder Iod substituiert ist, z.B. Chlor-methyl, Dichlormethyl, Trichlormethyl, Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlorfluormethyl, Dichlorfluormethyl, Chlordifluormethyl, 2-Fluorethyl, 2-Chlorethyl, 2-Bromethyl, 2-Iodethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlor-2-fluorethyl, 2-Chlor-2,2-difluorethyl, 2,2-Dichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl, Pentafluorethyl, 2-Fluorpropyl, 3-Fluorpropyl, 2,2-Difluorpropyl, 2,3-Difluorpropyl, 2-Chlorpropyl, 3-Chlorpropyl, 2,3-Dichlorpropyl, 2-Brompropyl, 3-Brompropyl, 3,3,3-Trifluorpropyl, 3,3,3-Trichlorpropyl, 2,2,3,3,3-Pentafluorpropyl, Heptafluorpropyl, 1-(Fluormethyl)-2-Fluorethyl, 1-(Chlor-methyl)-2-chlorethyl, 1-(Brommethyl)-2-bromethyl, 4-Fluorbutyl, 4-Chlorbutyl, 4-Brombutyl, Nonafluorbutyl, 5-Fluorpenhyl, 5-Chlorpentyl, 5-Brompentyl, 5-Iodpentyl, Undecafluorpenhyl, 6-Fluorhexyl, 6-Chloreexyl, 6-Bromhexyl, 6-Iodhexyl und Dodecafluorhexyl; vorzugsweise C₁-C₄-Halogenalkyl wie Chlor-methyl, Dichlormethyl, Trichlormethyl, Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlorfluormethyl, Dichlorfluormethyl, Chlordifluormethyl, 2-Fluorethyl, 2-Chlorethyl, 2-Bromethyl, 2-Iodethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlor-2-fluorethyl, 2-Chlor-2,2-difluorethyl, 2,2-Dichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl, Pentafluorethyl, 2-Fluorpropyl, 3-Fluorpropyl, 2,2-Difluorpropyl, 2,3-Difluorpropyl, 2-Chlorpropyl, 3-Chlorpropyl, 2,3-Dichlorpropyl, 2-Brompropyl, 3-Brompropyl, 3,3,3-Trifluorpropyl, 3,3,3-Trichlorpropyl, 2,2,3,3,3-Pentafluorpropyl, Heptafluorpropyl, 1-(Fluormethyl)-2-Fluorethyl, 1-(Chlor-methyl)-2-chlorethyl, 1-(Brommethyl)-2-bromethyl, 4-Fluorbutyl, 4-Chlorbutyl, 4-Brombutyl oder Nonafluorbutyl;

C₁-C₆-Alkoxy bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen, wie z.B. Methoxy, Ethoxy, n-Propyloxy, iso-Propyloxy, n-Butyloxy, iso-Butyloxy, tert.-Butyl-oxy, n-Pentyloxy oder n-Hexyloxy; C₁-C₄-Alkoxy wie z.B. Methoxy, Ethoxy,

n-Propyloxy, iso-Propyloxy, n-Butyloxy, iso-Butyloxy oder tert.-Butyloxy wird bevorzugt;

C₁-C₆-Halogenalkoxy bedeutet eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₆-Alkoxygruppe, wie oben erwähnt, die teilweise oder vollständig durch Fluor, Chlor, Brom und/oder Iod substituiert ist, z.B. Fluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Chlordifluormethoxy, Bromdifluormethoxy, 2-Fluorethoxy, 2-Chlorethoxy, 2-Bromethoxy, 2-Iodethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, 2-Chlor-2-fluorethoxy, 2-Chlor-2,2-difluorethoxy, 2,2-Dichlor-2-fluorethoxy, 2,2,2-Trichlorethoxy, Pentafluorethoxy, 2-Fluorpropoxy, 3-Fluorpropoxy, 2-Chlorpropoxy, 3-Chlorpropoxy, 2-Brompropoxy, 3-Brompropoxy, 2,2-Difluorpropoxy, 2,3-Difluorpropoxy, 2,3-Dichlorpropoxy, 3,3,3-Trifluorpropoxy, 3,3,3-Trichlorpropoxy, 2,2,3,3-Pentafluorpropoxy, Heptafluorpropoxy, 1-(Fluormethyl)-2-Fluorethoxy, 1-(Chlormethyl)-2-chlorethoxy, 1-(Brommethyl)-2-bromethoxy, 4-Fluorbutoxy, 4-Chlorbutoxy, 4-Brombutoxy, Nonafluorbutoxy, 5-Fluorpentoxy, 5-Chlorpentoxy, 5-Brompentoxy, 5-Iodpentoxy, Undecafluorpentoxy, 6-Fluoreexoxy, 6-Chlorhexoxy, 6-Bromhexoxy, 6-Iodhexoxy oder Dodecafluorhexoxy; vorzugsweise C₁-C₄-Halogenalkyl wie Fluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Chlordifluormethoxy, Bromdifluormethoxy, 2-Fluorethoxy, 2-Chlorethoxy, 2-Bromethoxy, 2-Iodethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, 2-Chlor-2-fluorethoxy, 2-Chlor-2,2-difluorethoxy, 2,2-Dichlor-2-fluorethoxy, 2,2,2-Trichlorethoxy, Pentafluorethoxy, 2-Fluorpropoxy, 3-Fluorpropoxy, 2-Chlorpropoxy, 3-Chlorpropoxy, 2-Brompropoxy, 3-Brompropoxy, 2,2-Difluorpropoxy, 2,3-Difluorpropoxy, 2,3-Dichlorpropoxy, 3,3,3-Trifluorpropoxy, 3,3,3-Trichlorpropoxy, 2,2,3,3-Pentafluorpropoxy, Heptafluorpropoxy, 1-(Fluormethyl)-2-Fluorethoxy, 1-(Chlormethyl)-2-chlorethoxy, 1-(Brommethyl)-2-bromethoxy, 4-Fluorbutoxy, 4-Chlorbutoxy, 4-Brombutoxy oder Nonafluorbutoxy;

C₃-C₈-Cycloalkyl bedeutet einen unsubstituierten oder substituierten Cycloalkylring mit 3-8 C-Atomen, wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Als Substituenten kommen beispielsweise in Frage: C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder Halogen; unsubstituiertes C₃-C₆-Cycloalkyl wie z.B. Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl wird bevorzugt.

[0011] Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom, insbesondere Chlor oder Brom.

[0012] "Heterocyclischer Ring" bedeutet einen gesättigten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus mit 3-8 Ringatomen und einem, zwei oder drei Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatomen. Bevorzugt sind Heterocyclen, die mindestens ein Sauerstoff- und/oder ein Stickstoffatom enthalten. Bevorzugt sind ferner Heterocyclen mit 5 oder 6 Ringatomen. Die Verknüpfung des Heterocyclus an den Phenylring kann an jeder beliebigen Stelle des Heterocyclus erfolgen, z.B. über ein heterocyclisches

N-Ringatom oder ein C-Ringatom. Die Heterocyklen sind unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert. Als Substituenten kommen solche Reste in Frage, die unter den gewählten Reaktionsbedingungen chemisch inert sind, wie z. B. C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder Halogen. Im Sinne der vorliegenden Erfindung kommen als heterocyclische Ringe beispielsweise folgende Heterocyklen in Frage: Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Thiadiazol, Piperidin, Morpholin, Oxazin, Isoxazolin, Isoxazolidin etc. Bevorzugt sind folgende Heterocyklen: Isoxazol, Isoxazolin oder Isoxazolidin, insbesondere 4,5-Dihydroisoxazol-3-yl oder 4,5-Dihydroisoxazol-5-yl.

[0013] Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich bevorzugt zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, wobei die Substituenten folgende Bedeutung haben:

R¹ C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₈-Cycloalkyl, Halogen;

R² Cyano oder ein heterocyclischer Rest;

R³ C₁-C₆-Alkyl

[0014] Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich bevorzugt zur Herstellung der Verbindungen der Formel 1, wobei der Substituent C₁-C₄-Alkyl, vorzugsweise C₁-C₂-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl bedeutet.

[0015] Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich bevorzugt zur Herstellung der folgenden Verbindungen der Formel I:

4-Methylthio-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-2-methyl-brombenzol

4-Methylthio-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-2-ethyl-brombenzol

4-Methylthio-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-2-methoxy-brombenzol

4-Methylthio-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-2-ethoxy-brombenzol

4-Methylthio-3-(3-methyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-2-methyl-brombenzol

4-Methylthio-3-(3-methyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-2-ethyl-brombenzol

4-Methylthio-3-(3-methyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-2-methoxy-brombenzol

4-Methylthio-3-(3-methyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-2-ethoxy-brombenzol

4-Methylthio-3-(isoxazol-3-yl)-2-methyl-brombenzol

4-Methylthio-3-(isoxazol-3-yl)-2-ethyl-brombenzol

4-Methylthio-3-(isoxazol-3-yl)-2-methoxy-brombenzol

4-Methylthio-3-(isoxazol-3-yl)-2-ethoxy-brombenzol

4-Methylthio-3-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-2-methyl-brombenzol

4-Methylthio-3-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-2-ethyl-brombenzol

4-Methylthio-3-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-2-methoxy-brombenzol

4-Methylthio-3-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-2-ethoxy-brombenzol

4-Methylthio-3-cyano-brombenzol

4-Methylthio-3-cyano-2-methyl-brombenzol.

[0016] Die Umsetzung der Verbindungen II mit Verbindungen III erfolgt beispielsweise nach den folgenden Verfahrensschritten:

Die Verbindung II, gegebenenfalls zusammen mit dem Disulfid III, einem Katalysator, wird in einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch als Lösung oder Suspension vorgelegt, und anschließend wird das Nitrit portionsweise oder kontinuierlich zugegeben. In einer bevorzugten Ausführungsform werden die Verbindung II und das Disulfid, das gleichzeitig als Lösungsmittel dient, vorgelegt. Nach erfolgter Umsetzung folgt die Aufarbeitung der Reaktionslösung, indem der Katalysator entfernt wird. Die Entfernung des Katalysators erfolgt vorzugsweise durch Extraktion mit anorganischen Säuren, wie z.B. Salzsäure oder Schwefelsäure.

[0017] Als Katalysator eignen sich insbesondere Kupferpulver und anorganische oder organische ein- oder zweiwertige Kupfersalze, wie z.B. Kupferchloride, Kupferbromide oder Kupfersulfat. Bevorzugt wird Kupferpulver verwendet.

[0018] Als Nitrite eignen sich organische C₁-C₆-Alkylnitrite, wie z.B. n-Butylnitrit, (Iso)Amylnitrit oder tert.-Butylnitrit, oder C₁-C₆-Alkyldinitrite, z.B. Ethylenglykollnitrit, oder Nitratsalze aus der Reihe der Alkali- oder Erdalkalimetalle, wie z.B. Natrium- oder Kaliumnitrit. Bevorzugt werden organische C₁-C₆-Alkylnitrite oder Nitratsalzen der Gruppe der Alkalimetalle oder Erdalkalimetalle. Bei einer besonderen Ausführungsform handelt es sich bei dem verwendeten Nitrit um ein C₁-C₆-Alkylnitrit, z.B. n-Butylnitrit, (Iso)Amylnitrit oder tert.-Butylnitrit. Bei einer anderen besonderen Ausführungsform handelt es sich bei dem verwendeten Nitrit um ein Alkalinitrit, beispielsweise Natriumnitrit.

[0019] Die Umsetzung von Verbindungen II mit Disulfiden III in Anwesenheit von Nitriten erfolgt in geeigneten inerten Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen, wie z.B. Dimethyldisulfid, Ester der Essigsäure, wie beispielsweise Essigester; Aromaten, wie z.B. Benzol, Toluol, Chlorbenzol oder Nitrobenzol; Halogenalkane, wie z.B. Methylenchlorid oder 1,2-Dichlorethan. Besonders bevorzugt ist Dimethyldisulfid.

[0020] Die Umsetzung erfolgt bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels, insbesondere von 30 bis 100°C, bevorzugt bei 50 bis 80°C, insbesondere bei 55 bis 75°C.

[0021] In einer besonderen Ausführungsform wird elementares Kupfer als Katalysator eingesetzt. In

diesem Fall erfolgt die Abtrennung des Kupfers aus der Reaktionslösung vorteilhaft durch Zugabe von anorganischen oder organischen Säuren, wie z.B. Salzsäure oder Schwefelsäure. Nach erfolgter Umsetzung der Verbindung II mit dem Dialkyldisulfid III wird die erforderliche Menge einer Säure zugegeben und solange gerührt, bis sich der Katalysator weitgehend gelöst hat. Auf diese Weise kann die aufwendige Abtrennung des Katalysators aus der Reaktionslösung durch Filtration entfallen.

[0022] Die Reaktionszeit bei der Umsetzung von Verbindungen II mit Disulfiden III betrug 1-12 Stunden, vorzugsweise 2-8 Stunden.

[0023] Nach der Abtrennung des Katalysators kann das Produkt isoliert werden, indem das Lösungsmittel und leicht siedende Komponenten durch Destillation oder Einengen im Vakuum entfernt werden. Vorzugsweise werden die Lösungsmittel komplett abdestilliert. Das Rohprodukt kann dann entweder als Schmelze in weiteren Stufen im Rahmen der weiteren Umsetzung zur Herstellung von Wirkstoffen oder entsprechenden Zwischenprodukten eingesetzt werden, oder auch entsprechend aufgereinigt werden.

[0024] In einer bevorzugten Ausführungsform werden für die Umsetzung von Verbindungen II mit Dialkyldisulfiden Alkali- oder Erdalkalininitrite in Gegenwart von Mineralsäuren als Reagenz eingesetzt. Hierzu wird die Verbindung II zusammen mit dem Disulfid III, einem Katalysator und gegebenenfalls einem Lösungsmittel vorgelegt und 15 Min. bis vier Stunden, bevorzugt 15 Min. bis zwei Stunden, gerührt. Besonders bevorzugt ist eine Variante, wobei das Disulfid III gleichzeitig als Lösungsmittel dient und sonst keine weiteren Lösungsmittel eingesetzt werden. Anschließend wird bei 20°C-80°C, bevorzugt bei 40°C-60°C eine wäßrige Nitritlösung zugegeben. Vorzugsweise werden Natriumnitrit- oder Kaliumnitritlösungen eingesetzt. Anschließend wird bei 20°C-80°C, bevorzugt 50°C-75°C eine Mineralölsäure, vorzugsweise konzentrierte Salzsäure oder Schwefelsäure, zugegeben. Die Reaktionszeit beträgt 1-12 Stunden, bevorzugt 2-8 Stunden. Die Aufarbeitung erfolgt beispielsweise durch Extraktion mit konzentrierten oder verdünnten Mineralsäuren, wie Salz- oder Schwefelsäure, bevorzugt konzentrierter Salzsäure.

[0025] Bei einer anderen bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei dem für die Umsetzung von Verbindungen II mit Dialkyldisulfiden verwendeten Reagens um organische C₁-C₆-Alkylinitrite, beispielsweise n-Butylnitrit, (Iso)Amylnitrit oder tert.-Butylnitrit. Zu diesem Zweck wird die Verbindung II zunächst zusammen mit dem Disulfid III, einem Katalysator und gegebenenfalls einem Lösungsmittel vorgelegt, und die Mischung wird bis zu vier Stunden lang, vorzugsweise bis zu zwei Stunden lang, gerührt. Besonders bevorzugt wird eine Variante, bei der das Disulfid III

gleichzeitig als Lösungsmittel dient und keine anderen Lösungsmittel verwendet werden. Das C₁-C₆-Alkylinitrit und gegebenenfalls ein Lösungsmittel, beispielsweise das Disulfid III, werden dann bei 20°C-80°C, vorzugsweise bei 40°C-70°C, insbesondere 55°C-70°C, zugesetzt. Das C₁-C₆-Alkylinitrit wird vorzugsweise ohne Lösungsmittel zugesetzt. Die Reaktionszeit beträgt 0,5-12 Stunden, vorzugsweise 1-8 Stunden, insbesondere 1-6 Stunden. Die Reaktionsmischung wird dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Aufarbeitung erfolgt beispielsweise durch Extraktion mit konzentrierten oder verdünnten Mineralsäuren, wie Salz- oder Schwefelsäure, bevorzugt konzentrierter Salzsäure.

[0026] Die weitere Reinigung des Rohprodukts erfolgt entweder durch Waschen des erhaltenen Rückstandes oder durch Kristallisation. Zum Waschen eignen sich beispielsweise Wasser oder mit Wasser mischbare Lösungsmittel oder Hydroxidlösungen, wie Natriumhydroxid. Zur Umkristallisation eignen sich beispielsweise Toluol oder Benzol.

[0027] Grundsätzlich kann das erhaltene Rohprodukt auch ohne weitere Aufreinigung der Reaktionslösung für die nächste Reaktionsstufe im Rahmen der weiteren Umsetzung zur Herstellung von Wirkstoffen eingesetzt werden. Die Reaktionslösung enthaltend Verbindungen der Formel I kann hierzu mit weiteren Lösungsmitteln verdünnt werden und so als Rohlösung für die nächste Verfahrensstufe eingesetzt werden. Alternativ kann die Reaktionslösung auch eingeeengt werden und der erhaltene Rückstand direkt oder als Schmelze in die nächste Verfahrensstufe überführt werden.

[0028] Bei einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens werden die Verbindungen der Formel II und das Nitrit in einem Molverhältnis von 1:0,8 bis 1:1,5 eingesetzt. Das Nitrit wird vorzugsweise in etwa äquimolaren Mengen oder einem leichten Überschuß (bis zu etwa 5 mol-%) eingesetzt.

[0029] Bei einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens wird ein Überschuß an Dialkyldisulfid der Formel III, bezogen auf die Verbindung der Formel II, eingesetzt. Insbesondere wird das Dialkyldisulfid der Formel II als Lösungsmittel verwendet.

[0030] Der Katalysator und die Verbindung der Formel II werden in einem Molverhältnis von 0,005:1 bis 0,05:1, insbesondere von 0,01:1 bis 0,02:1, eingesetzt.

[0031] Die als Ausgangsmaterialien einzusetzenden Verbindungen der Formel II sind literaturbekannt bzw. käuflich erhältlich. Sie können auch nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden, wie z.B. in WO 98/31681 oder WO 99/58509 näher beschrieben.

[0032] In den folgenden Ausführungsbeispielen wird die Erfindung näher erläutert.

Beispiel 1

3-(3-Brom-2-methyl-6-methylthiophenyl)-4,5-dihydroisoxazol

[0033] 114,7 g (0,45 mol) 4-Brom-2-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-3-methylanilin, 857 mg Kupferpulver und 1000 ml Dimethyldisulfid werden vorgelegt. Bei 58-65°C wird innerhalb von einer Stunde 49,2 g n-Butylnitrit zudosiert und das Gemisch bis zur vollständigen Umsetzung (ca. 1-3 Stunden) gerührt. Bei 20-25°C wird 130 ml konz. Salzsäure zugegeben und 20-30 min. gerührt. Nach Zugabe von 130 ml Wasser werden die Phasen getrennt. Der Waschvorgang wird zweimal wiederholt. Die organische Phase wird eingengt. Man erhält 114,4 g Produkt (Ausbeute: 89%).

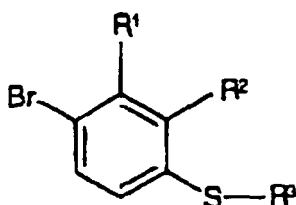
Beispiel 2

3-(3-Brom-2-methyl-6-methylthiophenyl)-4,5-dihydroisoxazol

[0034] 10 g (35,3 mmol) 4-Brom-2-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-3-methylanilin, 67,3 mg Kupferpulver und 58,5 ml Dimethyldisulfid werden vorgelegt und eine Stunde gerührt. Bei 50°C werden 9,05 g einer 40,4-%igen wäßrigen Natriumnitrit-Lösung zugegeben. Anschließend werden bei 63-65°C 6,96 g 25%ige Schwefelsäure zudosiert und drei Stunden bei 65°C nachgerührt. Bei 20-25°C wird 15 ml konz. Salzsäure zugegeben und eine Stunde gerührt. Nach Zugabe von 15 ml Wasser werden die Phasen getrennt. Der Waschvorgang wird zweimal wiederholt. Die organische Phase wird eingengt. Man erhält 6,7 g eines braunen Feststoffes (Ausbeute: 58%).

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 4-Thioalkyl-brombenzol-Derivaten der Formel I

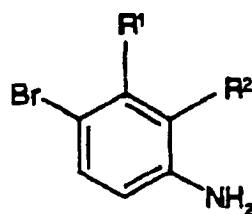


I

wobei

R¹ C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Halogenalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Halogenalkoxy, C₃-C₈-Cycloalkyl, Halogen ist, R² Cyano oder ein heterocyclischer Rest ist, R³ C₁-C₆-Alkyl ist;

dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



II

in der R¹ und R² die oben genannten Bedeutungen haben, mit einem Dialkyldisulfid der Formel III



in Gegenwart eines Nitrits und eines Katalysators in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt, wobei das Molekülverhältnis von Katalysator zur Verbindung der Formel II 0,005:1 bis 0,05:1 beträgt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Katalysator Kupferpulver verwendet wird.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Kupferpulver durch Zugabe einer Säure aus der Reaktionslösung entfernt wird.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel das Dialkyldisulfid der Formel III selbst eingesetzt wird.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen von 30-100°C erfolgt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart von Natriumnitrit und Schwefelsäure erfolgt.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart eines C₁-C₆-Alkylnitrits durchgeführt wird.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-7, wobei R¹ C₁-C₆-Alkyl ist.

9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei R¹ Methyl oder Ethyl ist.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-9, wobei R² ein heterocyclischer Ring ist.

11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei R² ein Isoxazol-, Isoxazolin- oder Isoxazolidin-Ring ist.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-11, zur Herstellung von folgenden Verbindungen:

4-Methylthio-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-2-methylbrombenzol

4-Methylthio-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-2-ethylbrombenzol

4-Methylthio-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-2-metho-

xy-brombenzol
4-Methylthio-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-2-ethoxy-brombenzol
4-Methylthio-3-(3-methyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-2-methyl-brombenzol
4-Methylthio-3-(3-methyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-2-ethyl-brombenzol
4-Methylthio-3-(3-methyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-2-methoxy-brombenzol
4-Methylthio-3-(3-methyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-2-ethoxy-brombenzol
4-Methylthio-3-(isoxazol-3-yl)-2-methyl-brombenzol
4-Methylthio-3-(isoxazol-3-yl)-2-ethyl-brombenzol
4-Methylthio-3-(isoxazol-3-yl)-2-methoxy-brombenzol
4-Methylthio-3-(isoxazol-3-yl)-2-ethoxy-brombenzol
4-Methylthio-3-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-2-methyl-brombenzol
4-Methylthio-3-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-2-ethyl-brombenzol
4-Methylthio-3-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-2-methoxy-brombenzol
4-Methylthio-3-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-2-ethoxy-brombenzol
4-Methylthio-3-cyano-brombenzol
4-Methylthio-3-cyano-2-methyl-brombenzol.

13. Verfahren nach Anspruch 12, zur Herstellung von 4-Methylthio-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-2-methyl-brombenzol.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen