



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP



(21) Patentansøgning nr.: 3850/82

(51) Int.Cl.⁵

C 07 D 253/075

(22) Indleveringsdag: 27 aug 1982

C 07 D 405/04

(41) Alm. tilgængelig: 01 mar 1983

(44) Fremlagt: 12 feb 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 29 aug 1981 DE 3134230

(71) Ansøger: *Bayer Aktiengesellschaft; Leverkusen, DE

(72) Opfinder: Gerhard *Bonse; DE

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 4-methyl-5-oxo-3-thioxotetrahydro-1,2,4-(2H,4H)-triaziner

(56) Fremdragne publikationer

R-CO-CN (II)

med carboxylsyreanhydrid med formlen

(57) Sammendrag:

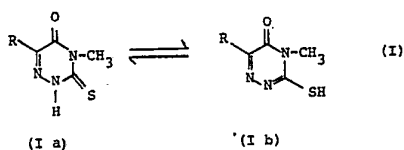
R¹-CO-O-CO-R¹ (III)

hvor R¹ betyder en eventuelt substitueret alifatisk gruppe med højst 8 carbonatomer eller en eventuelt substitueret phenylgruppe, i nærværelse af en stærk syre og eventuelt i nærværelse af et opløsningsmiddel ved temperaturer mellem -50 og 150°C, og omsætning af den således fremkomne reaktionsblanding direkte med 4-methylthiosemicarbazid (CH₃-NH-CS-NH-NH₂).

Forbindelserne (I) fås ved den her omhandlede fremgangsmåde i stort udbytte og med en høj renhedsgrad.

3850-82

4-Methyl-5-oxo-3-thioxotetrahydro-1,2,4-(2H,4H)-triaziner (I), som kan foreligge på begge de tautomere former (Ia) og (Ib)



hvor R betyder en eventuelt substitueret alifatisk gruppe med højst 12 carbonatomer, en eventuelt substitueret cycloalkylgruppe med 3 til 10 carbonatomer, en eventuelt substitueret phenyl- eller naphthylgruppe eller en eventuelt substitueret heterocyclisk gruppe, kan fremstilles ved omsætning af acylcyanider med formlen

0

Den foreliggende opfindelse angår en ny, ud fra acyl-
cyanider gående fremgangsmåde til fremstilling af i vid udstræk-
ning kendte 6-substituerede 4-methyl-5-oxo-3-thioxotetrahydro-
-1,2,4-(2H,4H)-triaziner (I), der kan anvendes som mellempro-
dukter til syntesen af kendte herbicidt virksomme 1,2,4-triazin-
-5(4H)-oner, jvf. f.eks. tysk offentliggørelsesskrift
nr. 1.670.912, nr. 2.908.963, nr. 2.908.964, nr. 2.938.384 og
nr. 3.037.300.

Til fremstillingen af triazinerne (I) kendes en række
af fremgangsmåder.

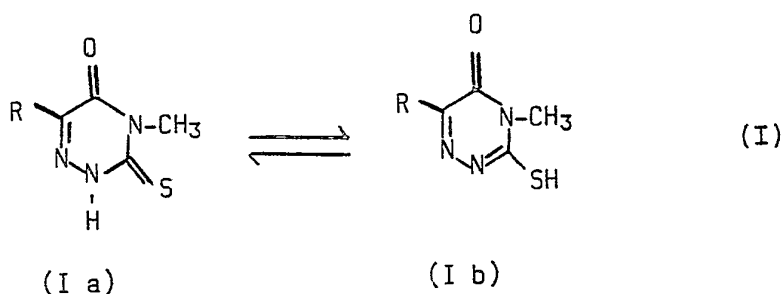
Gående ud fra α -ketocarboxylsyrer eller salte heraf kan
triazinerne (I) fremstilles ved flere timers kogning, indtil
10 timer, i vand med 4-methylthiosemicarbazid i udbytter på
80% af det teoretiske, jvf. "Fortschritte der chemischen
Forschung", bind 5, side 189 (1965), tysk offentliggørelses-
skrift nr. 1.670.912 og nr. 2.938.384.

Ifølge tysk offentliggørelsesskrift nr. 2.908.964 kan
triazinerne (I) desuden fremstilles ved kondensation af
2-mercapto-2-cyclohexylideneddikesyre med 4-methylthiosemi-
carbrazid. 2-Mercapto-2-cyclohexylideneddikesyre fås efter
alkalisk hydrolyse af kondensationsproduktet cyclohexyliden-
-N-methylrhodanin ud fra cyclohexanon og N-methylrhodanin.

De nævnte, af flere trin bestående, kendte fremgangsmå-
der har den ulempe, at mange af de som udgangsforbindelser
nødvendige α -ketocarboxylsyrer kun er vanskeligt tilgængelige.
De skal til dels fremstilles ifølge teknisk overordentligt
kostbare metoder i flere trin med til dels kun utilfredsstil-
lende udbytter, jvf. den sammenfattende fremstilling: Synthese-
wege zu α -ketocarbonsäuren i "Comprehensive Organic Chemistry",
bind 2, 779 (1979).

Det har nu vist sig, at 4-methyl-5-oxo-3-thioxotetra-
hydro-1,2,4-(2H,4H)-triaziner (I), der kan foreligge i de
to tautomere former (Ia) og (Ib),

2



hvor R betyder alkyl med 1-4 carbonatomer, cycloalkyl med 5 eller 6 carbonatomer, benzyl, eventuelt med NO_2 , OCF_3 eller F substitueret phenyl, eller furyl, fås ud fra acylcyanider på overraskende enkel måde med højt udbytte og med en stor renhedsgrad, når acylcyanider med den almene formel



hvor R har den ovenfor anførte betydning, omsættes med carboxylsyreanhydrid med den almene formel



hvor R^1 betyder en eventuelt med halogen substitueret alkylgruppe med højst 8 carbonatomer eller betyder en phenylgruppe, i nærværelse af en svovlsyre og eventuelt i nærværelse af et opløsningsmiddel ved temperaturer mellem -50 og 150°C , og den således fremkomne reaktionsblanding derefter omsættes direkte med 4-methylthiosemicarbazid ($\text{CH}_3\text{NH-CS-NH-NH}_2$).

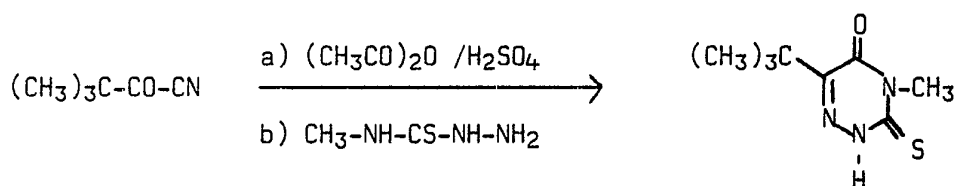
De således fremkomne triaziner med formlen (I) kan derefter omdannes ifølge kendte metoder til de herbicidt virksomme 6-alkyl(aryl)-3-dimethylamino-4-methyl-1,2,4-triazin-5-(4H)-oner, jvf. tysk offentliggørelsesskrift nr. 1.670.912, nr. 2.908.963, nr. 2.908.964 og nr. 2.938.384.

Den her omhandlede fremgangsmåde udgør en i forhold til teknikken stade absolut ny og fordelagtig fremgangsmåde, ved hvilken det i et overraskende glat og ensartet reaktionsforløb lykkes første gang at omdanne acylcyanider under milde be-

tingelser ved en "enkeltbeholdermetode", uden at skulle isolere noget som helst mellemprodukt, direkte med næsten kvantitativt udbytte til overordentligt rene 4-methyl-5-oxo-3-thioxo-tetrahydro-1,2,4-(2H,4H)-triaziner (I).

Den her omhandlede fremgangsmåde undgår de tidligere nævnte, med de sammenlignelige kendte metoder forbundne ulemper. Dette betyder en særdeles betydelig teknisk forenkling.

Såfremt man som acylcyanid med den almene formel (II) anvender pivaloylcyanid samt som carboxylsyreanhydrid med den almene formel (III) eddikesyreanhydrid og svovlsyre, kan reaktionsforløbet ifølge den foreliggende opfindelse sammenfattende gengives ved følgende reaktionsskema:



Acylcyaniderne med formlen (II) er til dels kendte. Endnu ukendte acylcyanider kan på enkel måde fremstilles ifølge kendte metoder, jvf. Angew. Chem. 68, side 425-435 (1956), desuden tysk offentliggørelsesskrift nr. 2.614.240, nr. 2.614.241, nr. 2.614.242, nr. 2.708.182, nr. 2.708.183 og tysk patentskrift nr. 2.660.344.

Som inden for rammerne af den foreliggende opfindelse særligt foretrukket acylcyanid skal nævnes pivaloylcyanid.

De desuden som udgangsforbindelser anvendte carboxylsyreanhydrider er alment defineret ved formlen (III). I denne formel betyder R^1 fortrinsvis eventuelt chloresubstitueret alkyl med 1-4 carbonatomer eller betyder phenyl.

Carboxylsyreanhydriderne med formlen (III) er til dels tilgængelige i storteknisk skala eller kan fremstilles ifølge almindeligt kendte metoder, f.eks. ud fra de tilsvarende carboxylsyrer.

0

Inden for rammerne af den foreliggende opfindelse særligt foretrukne carboxylsyreanhydrider er eddikesyreanhydrid, propionsyreanhydrid og anhydriderne af chloreddikesyrerne.

5

Den her omhandlede omsætning gennemføres i nærværelse af svovlsyre. Ifølge en udførelsesform anvendes svovlsyren i form af koncentreret svovlsyre.

10

Reaktionstemperaturen kan varieres inden for et større område. Der arbejdes som anført ovenfor ved temperaturer mellem ca. -50 og $+150^{\circ}\text{C}$, fortrinsvis mellem ca. 0 og 100°C , især mellem 50 og 90°C .

Reaktionen gennemføres almindeligvis ved normaltryk.

15

Omsætningen kan gennemføres i fravær eller i nærvær af et opløsningsmiddel eller opløsningsformidler. På tale som opløsningsformidler kommer visse organiske opløsningsmidler, særligt egnede er iseddike og dichlormethan, desuden dialkylethere, såsom diethyl- eller diisopropylether, og diarylethere, såsom diphenylether.

20

Ved gennemførelsen af den her omhandlede fremgangsmåde anvendes der almindeligvis til 1 mol acylcyanid med formlen (II) $0,5$ til 6 mol, fortrinsvis $0,8$ til 4 mol carboxylsyreanhydrid med formlen (III). Der foretrækkes især et molforhold for acylcyanid (II) i forhold til carboxylsyreanhydrid (III) på $1:1$ til $1:2$.

25

Den til gennemførelsen af den her omhandlede fremgangsmåde nødvendige syre anvendes i katalytisk til mere end støkiometrisk mængde. Almindeligvis anvendes der til 1 mol acylcyanid (II) $0,5$ til 10 mol, fortrinsvis $0,8$ til 8 mol, især 1 til 4 mol syre.

30

Særligt fordelagtigt er et molforhold mellem carboxylsyreanhydrid (III) og svovlsyre på $1:2$.

Desuden er det særligt hensigtsmæssigt at anvende acylcyanid (II) og 4-methylthiosemicarbazid i ækvimolære mængder.

35

Således viser det sig, at det ved gennemførelsen af den her omhandlede fremgangsmåde er særligt gunstigt at omsætte acylcyanid (II), carboxylsyreanhydrid (III), svovl-

0

syre og 4-methylthiosemicarbazid i molforholdet fra 1:1:2:1 til 1:2:4:1.

5

Når fremgangsmåden gennemføres i teknisk målestok, kan det dog være fordelagtigt, idet molforholdet mellem carboxylsyreanhydrid (III) og svovlsyren holdes konstant på 1:2, at anvende et overskud af begge disse komponenter, for at den fremkommende reaktionsblanding kan omrøres.

10

Ved gennemførelsen af den her omhandlede fremgangsmåde går man hensigtsmæssigt frem som følger:

15

Der går ud fra svovlsyre eller en blanding af opløsningsmiddel og svovlsyre, og der tilsættes successivt carboxylsyreanhydrid (III) og acylcyanid (II). Den således fremkomne reaktionsblanding overføres enten straks efter endt tilsætning af acylcyanidet eller efter en vis efteromrørings-
ringstid (på max. 3 timer) til en fortrinsvis mineralsur vandig eller vandig-alkoholisk opløsning eller til en vandig suspension af 4-methylthiosemicarbazid. Det er dog også muligt omvendt at tilsætte 4-methylthiosemicarbazid-opløsningen eller -suspensionen til den forvarmede reaktionsblanding.

20

Den således fremkomne reaktionsblanding indstilles derefter ved tilsætning af baser tilnærmelsesvis svagt surt til neutralt og opvarmes.

25

Som baser kan i princippet anvendes alle på gængs måde som syrebindemiddel anvendelige uorganiske og organiske basiske forbindelser. Hertil hører fortrinsvis alkalimetall- og jordalkalimetaloxyder, -hydroxyder, -carbonater og -hydrogencarbonater, idet følgende fortrinsvis kommer på tale som metaller: natrium, kalium og calcium. Desuden tertiære aminer, såsom trimethylamin, triethylamin, pyridin, lauryldimethylamin, stearyldimethylamin, N,N-diethylcyclohexylamin, N-ethylpiperidin, N-methylpyrrolidin, α -, β - og γ -picolin, N-propylpiperidin, quinolin, isoquinolin, quinoxalin, tri-n-
amylamin, tri-n-propylamin eller N,N-dimethylbenzylamin.

30

35

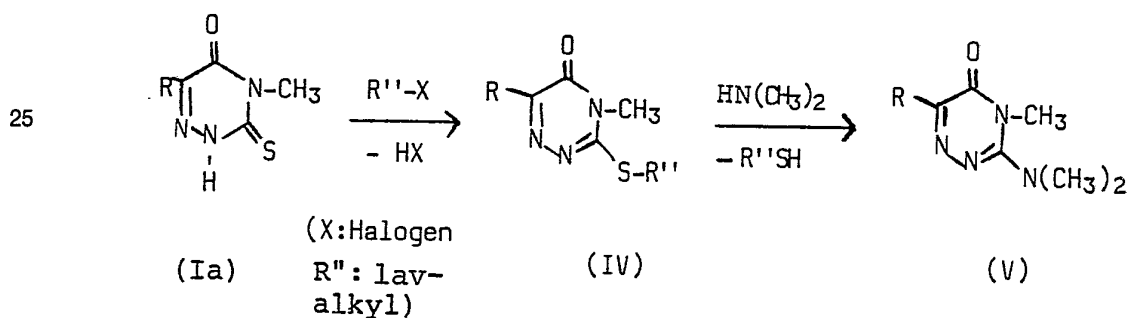
Reaktionstiden andrager almindeligvis 1 til 3 timer. Reaktionsproduktet udfælder som regel på krystallinsk form og kan isoleres på gængs måde ved filtrering eller ved ekstraktion.

0

Hertil egnede ekstraktionsmidler er med vand ikke vilkårligt blandbare opløsningsmidler, såsom ethere, såsom diethylether eller diisopropylether, estere, såsom eddikesyreethylester, ketoner, såsom methyloisobutylketon, halogen-carbonhydrider, såsom dichlormethan, chlorbenzen eller di-chlorbenzen, desuden aromater, såsom benzen, toluen, o-xylen, ethylbenzen, cumen eller nitrobenzen. Der anvendes fortrinsvis dichlormethan.

De ifølge den her omhandlede fremgangsmåde fremkomne triaziner (I) kan alkyleres på kendt måde ved omsætning med et lavere alkylhalogenid, såsom methylbromid, i nærværelse af en base, såsom natriumhydroxid, i vandig opløsning ved temperaturer mellem 0 og 50°C til 3-alkylthiotriazinoner med formlen (IV). Deraf fremstilles derpå ved omsætning med di-methylamin i nærværelse af aliphatiske carboxylsyrer og en organisk sulfosyre de som bekendt herbicidt virksomme 6-alkyl(aryl)-3-dimethylamino-4-methyl-1,2,4-triazin-5-(4H)-oner (V), jvf. tysk offentliggørelsesskrift nr. 1.670.912, nr. 2.908.963, nr. 2.908.964 og nr. 2.938.384.

Dette reaktionsforløb skal endnu engang gengives ved følgende reaktionsskema:



30

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er belyst nærmere ved følgende eksempler.

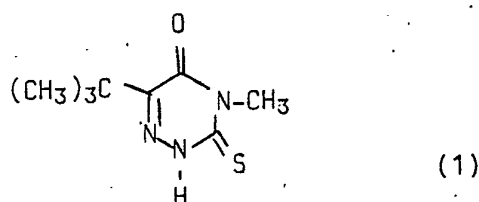
35

0

FremstillingseksemplerEksempel 1

5 6-tert.butyl-4-methyl-5-oxo-3-thioxotetrahydro-1,2,4-
-(2H,4H)-triazin (1)

10



15

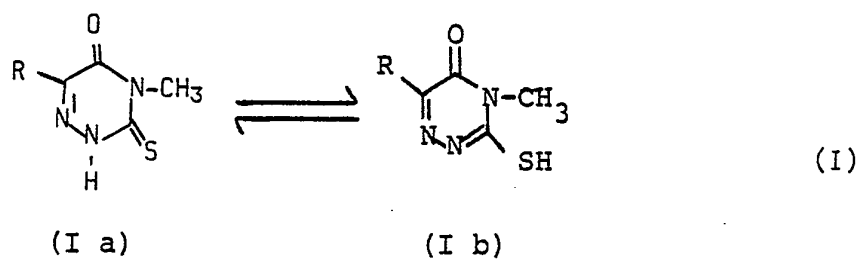
Der gås ud fra 98,0 g (1,0 mol) koncentreret svovlsyre, hvortil der hver gang ved stuetemperatur sættes først 51,2 g (0,5 mol) eddikesyreanhydrid og derefter 27,8 g (0,25 mol) pivaloylcyanid. Efter 1 times omrøring ved 40°C røres denne reaktionsblanding i en opløsning af 23,3 g (0,25 mol) 4-methylthiosemicarbazid i 200 ml 1 N HCl. Efter endt tilsætning efterrøres der i yderligere 1 time ved stuetemperatur. Derefter indstilles der med 1200 ml 2 N NaOH til en pH-værdi på ca. 5, og der opvarmes i 1 time til 80°C. Efter afkøling skilles det udfældede reaktionsprodukt fra ved sugning, vaskes med 200 ml vand og tørres. Der fås 45,8 g (92% af det teoretiske) af forbindelsen (1) som farveløse krystaller med et smeltepunkt på 214°C. Indhold efter gaschromatografisk bestemmelse >99%. Det er ikke nødvendigt med yderligere renseoperationer til efterfølgende omsætninger.

25

30

På tilsvarende måde kan følgende forbindelser med den almene formel (I) fremstilles:

35

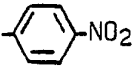
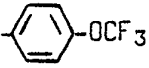
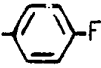
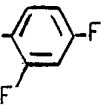


Tabel I

10

Eks. nr.	R	Smeltepunkt (°C)
15	2 -CH ₃	186
	3 -CH(CH ₃) ₂	191
20	4 -CH ₂ CH(CH ₃) ₂	135
	5 -CH(CH ₃)C ₂ H ₅	117
	6 -CH ₂ C(CH ₃) ₃	171
25	7 	194
	8 	189
30	9 -CH ₂ - 	184
	10 	223

0

Eks. nr.	R	Smeltepunkt (°C)
11		260
12		198
13		217
14		210
15		247

15

20

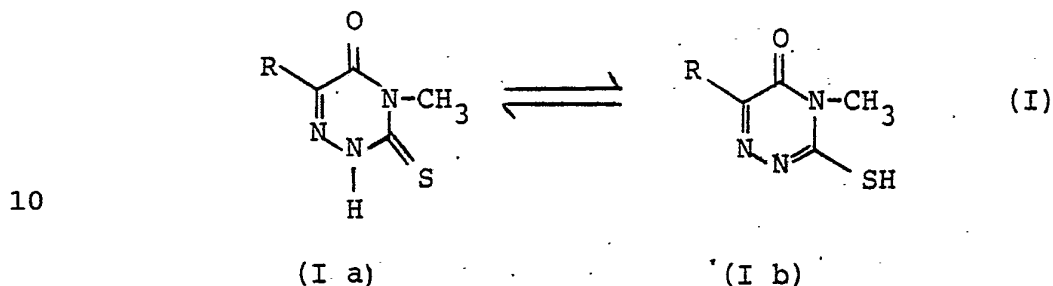
25

30

35

P a t e n t k r a v .

1. Fremgangsmåde til fremstilling af 4-methyl-5-oxo-
-3-thioxotetrahydro-1,2,4-(2H,4H)-triaziner (I), som kan
5 foreligge på begge de tautomere former (Ia) og (Ib)



- 15 hvori R betyder alkyl med 1-4 carbonatomer, cycloalkyl med 5 eller 6 carbonatomer, benzyl, eventuelt med NO₂, OCF₃ eller F substitueret phenyl, eller furyl, k e n d e t e g n e t ved, at acylcyanider med den almene formel



- 20 hvori R har den ovenfor anførte betydning, omsættes med et carboxylsyreanhydrid med den almene formel



- 25 hvori R¹ betyder en eventuelt med halogen substitueret alkylgruppe med højst 8 carbonatomer eller betyder en phenylgruppe, i nærværelse af en svovlsyre og eventuelt i nærværelse af et opløsningsmiddel ved temperaturer mellem -50 og 150°C, og den således fremkomne reaktionsblanding derefter
30 omsættes direkte med 4-methylthiosemicarbazid (CH₃NH-CS-NH-NH₂).

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at omsætningen gennemføres ved temperaturer mellem 0 og 100°C.

- 35 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t

0

ved, at acylcyanid (II) og carboxylsyreanhydrid (III) anvendes i molforholdet 1:0,5-6, fortrinsvis 1:0,8-4, især 1:1-2.

5

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at acylcyanid (II) og svovlsyre anvendes i molforholdet 1:0,5-10, fortrinsvis 1:0,8-8, især 1:1-4.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at carboxylsyreanhydrid (III) og svovlsyre anvendes i molforholdet 1:2.

10

6. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at acylcyanid (II), carboxylsyreanhydrid (III), svovlsyre og 4-methylthiosemicarbazid anvendes i molforholdet 1:1:2:1 til 1:2:4:1.

15

7. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at der som acylcyanid med formlen (II) anvendes pivaloylcyanid.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at der som carboxylsyreanhydrid med formlen (III) anvendes eddikesyreanhydrid.

20

9. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at svovlsyren anvendes i form af koncentreret svovlsyre.

25

30

35