



(11) FREMLÆGGELSESSKRIFT 141551

DANMARK

(51) Int. Cl.³ C 07 D 263/58



(21) Ansøgning nr. 2563/71 (22) Indleveret den 26. maj 1971

(23) Løbedag 26. maj 1971

(44) Ansøgningen fremlagt og
fremlæggelseesskriftet offentliggjort den 21. apr. 1980

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(30) Prioritet begæret fra den
10. jun. 1970, 2028528, DE

(71) DR. KARL THOMAE GMBH., 795 Biberach/Riss, DE.

(72) Opfinder: Heinz Scheffler, 795 Biberach (Riss), Silcherstrasse 2, DE:
Wolfgang Resemann, 795 Biberach (Riss), Schopperweg 6, DE: Ferdinand
Fraunberger, Schopperweg 1, Biberach (Riss), DE.

(74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Internationalt Patent-Bureau.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af methyl-1-naphthyldithiocarbaminsyre-2-benzoxazolylester.

Opfindelsen angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af methyl-1-naphthyldithiocarbaminsyre-2-benzoxazolylester med formelen I (se patentkrav).

I dansk patentansøgning nr. 2581/69 er beskrevet to fremgangsmåder til fremstilling af methyl-1-naphthyldithiocarbaminsyre-2-benzoxazolylester med formelen I.

Ifølge den første af disse to fremgangsmåder dannes forbindelsen ved omsætning af et salt, fortrinsvis et alkalimetalsalt af 2-mercapto-benzoxazol med et N-methyl-N-naphthylthiocarbaminsyrehalogenid, fortrinsvis med chloridet eller bromidet. Fremstillingen af methyl-1-naphthyldithiocarbaminsyre-2-benzoxazolylester ved denne fremgangsmåde er imidlertid besværlig og kostbar, navnlig fordi der ved fremstillingen af det som udgangsforbindelse tjenende N-methyl-N-naphthylthiocarbaminsyrehalogenid må regnes med betydelige udbyttetab. N-methyl-N-naphthylthiocar-

baminsyrehalogenider vindes nemlig ved omsætning af N-methyl- α -naphthylamin med en forbindelse med formelen $S=CX_2$, hvor X er et halogenatom, dvs. eksempelvis ved omsætning med thiophosgen. Ved denne omsætning dannes ved videre omsætning af det dannede N-methyl-N-naphthylthiocarbaminsyrehalogenid med N-methyl- α -naphthylamin betydelige mængder N,N'-dimethyl-N,N'-di-(α -naphthyl)-thiourinstof foruden øvrige urenheder. Det totale udbytte (udbytte af ren forbindelse) ved denne fremgangsmåde ifølge ans. nr. 2581/69 andrager kun 20%.

Ifølge den anden i ansøgning nr. 2581/69 nævnte fremgangsmåde fremstilles methyl-1-naphthyl-dithiocarbaminsyre-2-benzoxazoly-lester ved omsætning af N-methyl- α -naphthylamin med et (2-benzoxazolyl)-dithiokulsyrehalogenid.

(2-Benzoxazolyl)-dithiokulsyrehalogenidet vindes ved omsætning af 2-mercapto-benzoxazol med en forbindelse med den almene formel $S=CX_2$, hvor X er et halogenatom, idet der fortrinsvis anvendes thiophosgen. Heller ikke ved denne omsætning begrænser reaktionen sig udelukkende til det trin, hvor der dannes 2-(benzoxazolyl)-dithiokulsyrehalogenidet, da en del af denne således dannede forbindelse reagerer videre med yderligere 2-mercapto-benzoxazol. De højeste udbytter fås ved anvendelse af thiophosgen. Det totale udbytte (udbytte af ren forbindelse) ved den anden i ansøgning nr. 2581/69 nævnte fremgangsmåde, beregnet på N-methyl- α -naphthylamin, andrager 18%.

Det ved de to i ansøgning nr. 2581/69 beskrevne fremgangsmåder vundne produkt er forurennet gennem bireaktionen og må først renses under betydelige tab. Efter to omkrystallisationer, f.eks. af ethanol eller ethanol/acetone, indeholder det endnu påviseligt tre forureninger i en total koncentration på fra 0,2 til 0,4%, og produktet viser af denne grund stadig en gullig farve.

Endnu en ulempe ved fremstillingen af forbindelsen med formelen I ved fremgangsmåderne ifølge ansøgning nr. 2581/69 ligger i, at udgangsforbindelserne må fremstilles ved hjælp af thiophosgen eller en analog forbindelse. Arbejde med thiophosgen kræver, på grund af forbindelsens flygtighed og på grund af dens høje toxicitet, strenge sikkerhedsforanstaltninger. Hertil kommer, at thiophosgen er meget ustabil. Det er kendt, at thiophosgen ved indvirkning af lys dimeriserer til 2,2,4,4,-tetrachlor 1,3-dithiacyclobutan. I luften indtræder let autooxidation til phosgen. Dette forhold fører meget let ved omsætningerne ifølge ansøgning nr. 2581/69 til generende dannelse af methyl-1-naphthyl-thiocarbaminsyre-2-benzoxazoly-lester.

Fra U.S.-patentskrift nr. 2.597.988 er det endvidere kendt, at 2-chlorbenzothiazol kun omsættes meget langsomt og under kraftige reaktionsbetingelser, f. eks. under tryk, med et alkalimetalsalt af en dialkyldithiocarbaminsyre. Det kunne derfor ikke forventes, at en med denne kendte omsætningsmetode analog fremgangsmåde ville være velegnet til fremstilling af methyl-1-naphthyl-dithiocarbaminsyre-2-benzoxazoly-lester.

Det har imidlertid overraskende vist sig, at alle de med fremgangsmåderne ifølge ansøgning nr. 2581/69 forbundne ulemper let kan afhjælpes, og at methyl-1-naphthylidithiocarbaminsyre-2-benzoxazolester kan vindes i væsentligt højere udbytter og meget rent, når ifølge den foreliggende opfindelse et alkalimetall-, jordalkalimetall- eller ammoniumsalt, fortrinsvis natriumsaltet, af en dithiocarbaminsyre med den almene formel II (se patentkrav), hvor $M^{(+)}$ betegner en alkalimetallion, ammoniumionen eller 1/2 ækvivalent af en jordalkalimetallion, i nærværelse af et organisk opløsningsmiddel omsættes med en 2-halogenbenzoxazol med den almene formel III (se patentkrav), hvor Hal er et halogenatom, fortrinsvis et chloratom.

Den ved den foreliggende fremgangsmåde anvendte 2-halogenbenzoxazol er ganske analog med den til fremgangsmåden ifølge ovennævnte U.S.-patentskrift anvendte 2-chlorbenzothiazol, og den til den foreliggende fremgangsmåde anvendte forbindelse med formlen II afviger kun fra det ved den kendte fremgangsmåde anvendte salt af en dialkyldithiocarbaminsyre ved i stedet for en alkylgruppe at indeholde en naphthylgruppe.

Omsætningen ved den foreliggende fremgangsmåde foregår ved stuetemperatur eller ved temperaturer op til kogepunktet for det anvendte opløsningsmiddel. Som opløsningsmiddel egner sig navnlig polære opløsningsmidler, såsom dimethylformamid eller aromatiske carbonhydrider, såsom benzen.

Ved den foreliggende fremgangsmåde er bireaktioner i vidtgående grad udelukkede, udbyttet ligger i almindelighed over 80% ved sluttrinnet, og det totale udbytte, beregnet på den anvendte N-methyl- α -naphthylamin, andrager over 60%.

Endnu en fordel ved den foreliggende fremgangsmåde sammenlignet med fremgangsmåderne ifølge ansøgning nr. 2581/69 ligger i anvendelse af væsentligt billigere udgangsforbindelser.

Udgangsforbindelserne med formlen II er hidtil ukendte og vindes meget let ved omsætning af N-methyl- α -naphthylamin med carbondisulfid under tilsætning af vandig ammoniak. Herved dannes ammoniumsaltet af forbindelsen med formlen II. Hvis man herudfra vil fremstille et alkalimetalsalt, behandler man bedst den vundne reaktionsblanding indeholdende ammoniumsaltet, uden forudgående isolering af ammoniumsaltet, med en vandig alkalimetallhydroxidopløsning. Alkalimetalsaltet kan på sædvanlig måde isoleres fra opløsningen under fjernelse af opløsningsmidlet.

Udgangsforbindelsen med formlen III er kendt fra litteraturen (se Mc Coy, American Chemical Journal 21, 123).

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen beskrives nærmere gennem følgende eksempler, hvor eksempel 1 og 2 illustrerer fremstilling af udgangsmaterialer (formel II) og eksempel 3 og 4 fremstillingen af slutproduktet.

Eksempel 1.

Natrium-N-methyl-N- α -naphthyl-dithiocarbaminat.

157 g N-methyl- α -naphthylamin (1 mol) og 122 g carbondisulfid (1,6 mol) blev opløst i 300 ml ethanol. Til denne opløsning blev der under afkøling (ved 10-20°C indre temperatur) i løbet af en halv time tildryppet 224 g koncentreret vandig ammoniakopløsning. Efter 70 timers omrøring ved stuetemperatur blev overskud af carbondisulfid og en del af opløsningsmidlet afdestilleret i vakuum. Til den tilbageværende krystalgrød blev der i løbet af en halv time under omrøring dryppet en vandig opløsning af 64 g natriumhydroxidopløsning (1,6 mol). Det udfældede natriumsalt blev frasuget, vasket med 300 ml ethanol og udrørt i 800 ml chloroform.

Smeltepunkt: 263-264°C.

Udbytte: 187 g (indeholdt 9% vand) eller

170 g (vandfrit) (66,5% af det teoretiske).

Eksempel 2.

Natrium-N-methyl-N- α -naphthyl-dithiocarbaminat.

157 g N-methyl- α -naphthylamin (1 mol) og 152 g carbondisulfid (2 mol) blev opløst i 300 ml ethanol. Til denne opløsning blev der under afkøling (ved 10-20°C indre temperatur) i løbet af 1 time dryppet 280 g af en koncentreret vandig ammoniakopløsning. Efter 24 timers omrøring ved stuetemperatur blev overskud af carbondisulfid og en del af opløsningsmidlet afdestilleret. Til den tilbageværende krystalgrød blev der i løbet af en halv time og under omrøring dryppet en vandig opløsning af 80 g natriumhydroxidopløsning (2 mol). Det udfældede natriumsalt blev frasuget, vasket med 500 ml 50%'s, vandig ethanol og udrørt i 1 liter chloroform i en halv time.

Smeltepunkt: 263-264°C.

Udbytte: 236 g (indeholdt 10% vand) eller

212 g (vandfrit) (83,1% af det teoretiske).

Eksempel 3.

143,5 g (0,5 mol) Natrium-N-methyl- α -naphthyl-dithiocarbaminat (89%'s, rest vand) blev opløst i 200 ml dimethylformamid. Under omrøring blev der ved stuetemperatur i løbet af 10 minutter tildryppet 88,2 g (0,575 mol) 2-chlorbenzoxazol. Reaktionsblandingen blev omrørt yderligere 24 timer ved stuetemperatur. Der udskiltes herved langsomt natriumchlorid. Til oparbejdning blev der først tildryppet 500 ml methanol, derefter 2 liter vand, hvorved natriumchloridet gik i opløsning, mens produktet udfældede. Methyl-1-naphthyl-dithiocarbaminsyre-2-benzoxazolylesteren blev frasuget og vasket med 5,0 liter vand. Omkrystallisation foregik ved opløsning i benzen og udfældning med ethanol.

Smeltepunkt: 171-173°C.

Udbytte: 167 g (95,3% af det teoretiske), efter yderligere omkrystallisation 139g (80% af det teoretiske).

Eksempel 4.

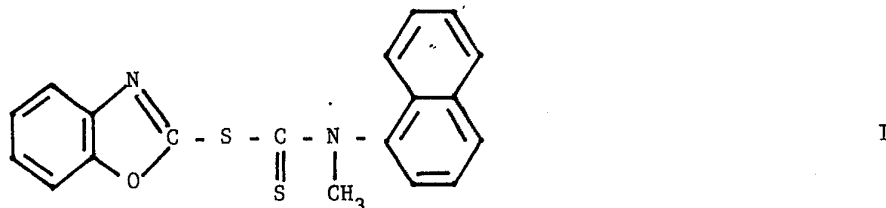
56,4 g (0,2 mol) Natrium-N-methyl-N- α -naphthyl-dithiocarbaminat (90%'s, rest vand) blev suspenderet i 450 ml benzen og opvarmet til kogning. Under tilbagesvaling blev der i løbet af 5 minutter tildryppet 35,3 g (0,23 mol) 2-chlorbenzoxazol. Med henblik på fjernelse af vand, der kan være indeholdt i natriumdithiocarbaminatet, er det fordelagtigt at gennemføre reaktionen med vandfraskiller. Efter 3 timers opvarmning blev reaktionsblandingen inddampet til det halve volumen, den uopløste del blev frafiltreret, og methyl-1-naphthyl-dithiocarbaminsyre-2-benzoxazolylesteren blev udfældet ved tilsætning af 500 ml ethanol. Esteren blev omkrystalliseret af benzen/ethanol.

Smeltepunkt: 171-173°C.

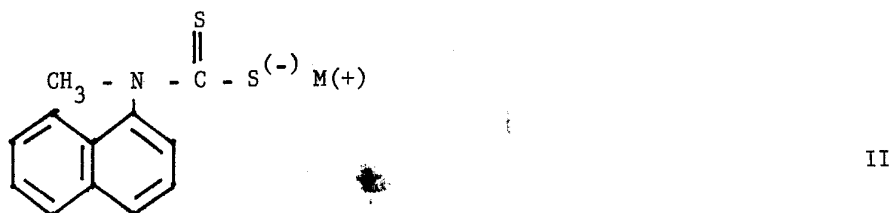
Udbytte: 45,7 g (65% af det teoretiske).

P A T E N T K R A V

Fremgangsmåde til fremstilling af methyl-1-naphthyldithiocarbaminsyre-2-benzoxazolylester med formel I:



kendetegnet ved, at et alkalimetall-, jordalkalimetall- eller ammoniumsalt af en dithiocarbaminsyre med den almene formel II:



hvor $M^{(+)}$ betegner en alkalimetallion, ammoniumionen eller 1/2 ækvivalent af en jordalkalimetallion, i nærværelse af et organisk opløsningsmiddel omsættes med en 2-halogenbenzoxazol med den almene formel III:



hvor Hal betegner et halogenatom.

Fremdragne publikationer:

Dansk ansøgning nr. 2581/69 (patent nr. 120436)
USA patent nr. 2597988.