



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.: C 07 C 131/00
C 07 D 307/54
C 07 D 333/24
C 07 D 333/28

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

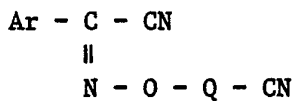
⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪ 645 616

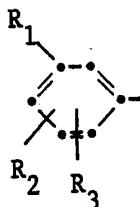
<p>⑳ Gesuchsnummer: 8191/80</p> <p>㉓ Anmelddatum: 04.11.1980</p> <p>㉔ Priorität(en): 07.11.1979 US 092256</p> <p>㉕ Patent erteilt: 15.10.1984</p> <p>㉖ Patentschrift veröffentlicht: 15.10.1984</p>	<p>㉗ Inhaber: CIBA-GEIGY AG, Basel</p> <p>㉘ Erfinder: Myatt, Hal Leslie, Greensboro/NC (US)</p>
---	---

⑤④ Verfahren zur Herstellung von Arylglyoxylonitril-2-oxim-cyanoalkyläthern.

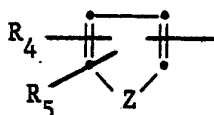
⑤⑦ Es wird ein 3-stufiges Verfahren zur Herstellung von Arylglyoxylonitril-2-oxim-cyanoalkyläthern der Formel



in welcher Ar für eine Phenylgruppe der Formel a)



eine α - oder β -Naphthylgruppe oder einen heterocyclischen Rest der Formel b)



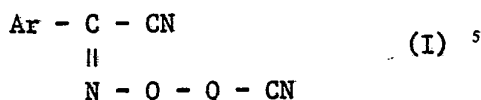
steht, wobei R_1 Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkoxy oder gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro oder CF_3 substituiertes p-ständiges Phenyl, R_2 und R_3 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Nitro, Alkyl, Halogenalkyl oder Alkoxy, R_4 und R_5 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Alkyl oder Alkoxy bedeuten, Z für Sauerstoff oder Schwefel steht und Q eine Alkylengruppe oder eine Phenylalkylengruppe darstellt, beschrieben.

In einer Stufe A wird ein entsprechendes Arylacetonitril mit Alkylnitrit in ein Arylglyoxylonitril-2-oxim übergeführt. In einer Stufe B wird ein Arylsulfonylhalogenid mit einem Alkalimetallcyanid und einer Carbonylverbindung zu einem Cyanoalkylsulfonat umgesetzt, welches in einer Stufe C mit einem Alkalisalz des in Stufe A hergestellten Arylglyoxylonitril-2-oxims zu einem Arylglyoxylonitril-2-oxim-cyanoalkyläther der obigen Formel umgesetzt wird.

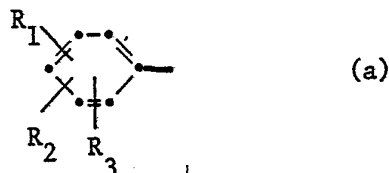
Die Arylglyoxylonitril-2-oxim-cyanoalkyläther der obigen Formel steigern die Selektivität von herbiziden Wirkstoffen, wie Chloracetaniliden und Thiocarbamaten und verhindern die bei der Überdosierung gelegentlich auftretende Schädigung von Kulturpflanzen, wie Hirse und Reis.

PATENTANSPRÜCHE

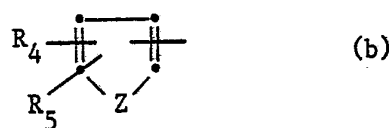
1. Verfahren zur Herstellung von Arylglyoxylonitril-2-oxim-cyanoalkyläthern der Formel I



in welcher Ar für eine Phenylgruppe der Formel a)



eine α - oder β -Naphthylgruppe oder einen heterocyclischen Rest der Formel b)



steht, wobei R_1 Wasserstoff, Halogen, eine Alkylgruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder eine unsubstituierte oder ein- bis zweifach durch Halogen, Cyano, Nitro oder CF_3 substituierte p-ständige Phenylgruppe, R_2 und R_3 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Nitro, eine Alkylgruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen, eine Halogenalkylgruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen, R_4 und R_5 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Nitrogruppe, eine Alkylgruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen bedeutet, Z für Sauerstoff oder Schwefel steht und Q eine Alkylengruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylalkylengruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen in der Alkylengruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man

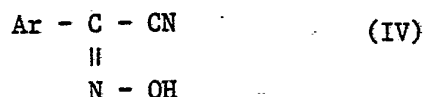
A) ein Arylacetonitril der Formel II



in welcher Ar die oben angegebene Bedeutung hat, in Gegenwart eines Alkalimetallhydroxids in einem inerten Lösungsmittel mit einem Alkylnitrit der Formel III



in welcher R eine Alkylgruppe mit 1–5 Kohlenstoffatomen bedeutet, zu einem Gemisch von cis- trans-Isomeren Alkalimetallsalzen eines Arylglyoxylonitril-2-oxims der Formel IV



in welcher Ar die oben angegebene Bedeutung hat, umsetzt und dieses Gemisch nach Freisetzung des Oxims aus seinem Salz durch Erhitzen in einem inerten Lösungsmittel in ein im wesentlichen aus dem cis-Isomeren der Formel IV bestehendes Produkt überführt,

B) ein Arylsulfonylhalogenid der Formel V



in welcher Ph Phenyl oder 4-Methylphenyl und X Chlor oder Brom bedeutet, in einem aus Wasser und einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel bestehenden Reaktionsmedium in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators mit einem Alkalimetallcyanid und einer Carbonylverbindung der Formel VI



in welcher Q die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Cyanoalkylsulfonat der Formel VII



in welcher Ph und Q die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt und

10 C) eine wässrige Lösung eines Alkalimetallsalzes des in Stufe A hergestellten Arylglyoxylonitril-2-oxims der Formel IV in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators mit einer Lösung des in Stufe B hergestellten Cyanoalkylsulfonats der Formel VII in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel umsetzt.

15 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung des Arylacetonitrils der Formel II mit dem Alkylnitrit der Formel III bei Temperaturen im Bereich von 10–50 °C durchführt.

20 3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung des Arylacetonitrils der Formel II mit dem Alkylnitrit der Formel III bei Temperaturen von 30–40 °C durchführt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung des Arylacetonitrils der Formel II mit dem Alkylnitrit der Formel III in einem Lösungsmittelgemisch durchführt, das aus einem aromatischen oder aliphatischen Kohlenwasserstoff und einem niederen Alkanol besteht.

30 5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung des Arylacetonitrils der Formel II mit dem Alkylnitrit der Formel III in einem Lösungsmittelgemisch aus Xylol und Methanol durchführt.

35 6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Arylacetonitril der Formel II Phenylacetoneitril und als Alkylnitrit der Formel III Isopropylnitrit verwendet.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Überführung des trans-Isomeren des Arylglyoxylonitril-2-oxims der Formel IV in das cis-Isomere bei einer Temperatur von 90–120 °C in Xylol vornimmt.

40 8. Verfahren nach Ansprüchen 1 und 7, dadurch gekennzeichnet, dass man die nach der Isomerisierung des trans-Isomeren im wesentlichen das cis-Isomere des Arylglyoxylonitril-2-oxims der Formel IV enthaltende Xylollösung mit wässriger Natronlauge extrahiert und so eine wässrige Lösung des Natriumsalzes des cis-Isomeren des Arylglyoxylonitril-2-oxims der Formel IV herstellt, die für die Umsetzung mit dem Cyanoalkylsulfonat der Formel VII in Stufe C geeignet ist.

50 9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung des Arylsulfonylhalogenids der Formel V mit dem Alkalicyanid und der Carbonylverbindung der Formel VI bei Temperaturen von 0–20 °C in einem aus Wasser und Methylenechlorid bestehenden Reaktionsmedium durchführt.

10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in Stufen B und C ein quaternäres Ammonium-, Phosphonium-, Sulfonium- oder Arsoniumsalz als Phasentransferkatalysator verwendet.

60 11. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 10, dadurch gekennzeichnet, dass man in Stufen B und C Benzyltrimethylammoniumchlorid, Benzyltriäthylammoniumchlorid, Tributylmethylammoniumchlorid, Tricaprylmethylammoniumchlorid oder Tetrabutylammoniumbromid als Phasentransferkatalysator verwendet.

65 12. Verfahren nach den Ansprüchen 1, 10 und 11, dadurch gekennzeichnet, dass man den Phasentransferkatalysator in Stufen B und C in Mengen von 1–5 Mol% bezogen

auf Arylsulfonylhalogenid der Formel V beziehungsweise Arylgyoxylonitril-2-oxim der Formel IV verwendet.

13. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung des Arylgyoxylonitril-2-oxims der Formel IV mit dem Cyanoalkylsulfonat der Formel VII bei einer Temperatur von 25–140 °C durchführt.

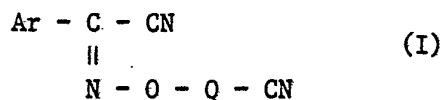
14. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man

A) Phenylacetonitril und Isopropylnitrit in Gegenwart von Natriumhydroxid und Methanol in Xylol als Lösungsmittel bei 30–40 °C zu einem Gemisch der Natriumsalze des cis- und trans-Phenylgyoxylonitril-2-oxims umsetzt, den pH-Wert des Reaktionsgemisches nach Zugabe von Wasser mit Salzsäure auf 3–5 einstellt, die wässrige Phase abtrennt, die organische Phase nach destillativer Abtrennung der Alkohole 1 Stunde auf 100–110 °C erhitzt und das im wesentlichen als cis-Isomeres vorliegende Phenylgyoxylonitril-2-oxim mit wässriger Natronlauge extrahiert, sodass eine wässrige Lösung des cis-Isomeren des Natriumsalzes des Phenylgyoxylonitril-2-oxims erhalten wird,

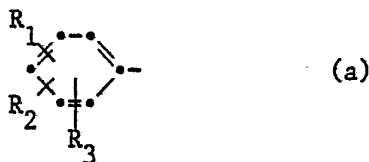
B) p-Toluolsulfochlorid bei 0–10 °C in einem aus Methylenchlorid und Wasser bestehenden Reaktionsmedium in Gegenwart von 2 Mol% Benzyltrimethylammoniumchlorid bezogen auf p-Toluolsulfochlorid mit Formaldehyd und Natriumcyanid zu Cyanomethyl-p-toluolsulfonat umsetzt und die wässrige Phase abtrennt und

C) die in Stufe B erhaltene Lösung von Cyanomethyl-p-toluolsulfonat in Methylenchlorid in Gegenwart von 2–3 Mol% Benzyltrimethylammoniumchlorid bezogen auf das eingesetzte Cyanomethyl-p-toluolsulfonat bei Rückflusstemperatur des Systems mit der in Stufe A erhaltenen wässrigen Lösung des Natriumsalzes des cis-Isomeren von Phenylgyoxylonitril-2-oxim umsetzt, die wässrige Phase abtrennt und den gebildeten Phenylgyoxylonitril-2-oxim-cyanomethyläther aus der organischen Phase durch Abdampfen des Lösungsmittels gewinnt.

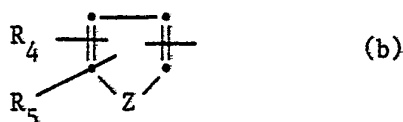
Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Arylgyoxylonitril-2-oxim-cyanoalkyläthern der Formel I



in welcher Ar für eine Phenylgruppe der Formel a)



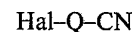
eine α- oder β-Naphthylgruppe oder einen heterocyclischen Rest der Formel b)



steht, wobei R₁ Wasserstoff, Halogen, eine Alkylgruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder eine unsubstituierte oder ein- bis zweifach durch Halogen, Cyano, Nitro oder CF₃ substituierte p-ständige Phenylgruppe, R₂ und R₃ unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Nitro, eine Alkylgruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen, eine Halogenalkylgruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen, R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Alkylgruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen bedeuten, Z für Sauerstoff oder Schwefel steht und Q eine Alkylengruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylalkylengruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen in der Alkylengruppe darstellt.

Die Arylgyoxylonitril-2-oxim-cyanoalkyläther der Formel I verhindern die bei der Verwendung von herbiziden Wirkstoffen, wie Chloracetaniliden und Thiolcarbamaten, durch Überdosierung auftretende Schädigung von Kulturpflanzen, wie Hirse und Reis. Sie werden daher als «Safe-ner» bezeichnet. Solche Verbindungen, ihre Herstellung und ihre Verwendung sind in US Patent 4 070 389 beschrieben.

Es ist bekannt, die Arylgyoxylonitril-2-oxim-cyanoalkyläther der Formel I herzustellen, indem man die entsprechenden Arylacetonitrile in Gegenwart von Natriummethylat mit einem Arylnitrit in die entsprechenden Arylgyoxylonitril-2-oxime überführt und diese dann mit einem Cyanoalkylhalogenid der Formel



umsetzt. Dieses Verfahren ist wegen der teuren und schwierig zu handhabenden Ausgangsmaterialien Natriummethylat und Cyanoalkylhalogenide nachteilig, wobei insbesondere die hohe Toxizität der letzteren aufwendige Vorsichtsmaßnahmen erforderlich macht. Ferner sind die bisher bekannten Verfahren zur Herstellung von Arylgyoxylonitril-2-oxim-cyanoalkyläthern der Formel I auch im Zusammenhang mit der Herstellung der wegen ihrer besseren Wirkung erwünschten cis-Isomeren unbefriedigend, da hierzu aus dem durch Umsetzung eines Arylacetonitrils mit einem Alkylnitrit erhaltenen Gemisch von cis- und trans-Arylgyoxylonitril-2-oxim das cis-Isomere isoliert werden muss. Hierzu wird das Gemisch der cis- trans-Isomeren als Natriumsalz abgetrennt. Dann werden die Isomeren durch eine Folge von Extraktionsstufen getrennt. Abgesehen von der Umständlichkeit und dem grossen Aufwand der zur Durchführung dieses Verfahrens notwendig ist, ist dieses Verfahren auch im Hinblick auf die schwierige Handhabbarkeit des Natriumsalzes des Oxims nachteilig, da dieses Produkt im trockenen Zustand stark staubt und die Inhalation des Staubes zu Vergiftungen führen kann.

Das trans-Isomere wurde bisher verworfen oder entweder photochemisch oder nach Neutralisation in siedenden Lösungsmitteln thermisch isomerisiert. Auf diese Weise kann das bevorzugte cis-Isomere bestenfalls in einer Ausbeute von 75% erhalten werden.

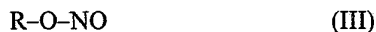
Im Hinblick auf die Nachteile des bekannten Verfahrens ist es das Ziel der vorliegenden Erfindung, ein neues Verfahren vorzusehen, das die Herstellung der Arylgyoxylonitril-2-oxim-cyanoalkyläther der Formel I, insbesondere der wegen ihrer besseren biologischen Wirkung bevorzugten cis-Isomeren, auf einfache Weise in guter Ausbeute ermöglicht.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung von Arylgyoxylonitril-2-oxim-cyanoalkyläthern der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass man

A) ein Arylacetonitril der Formel II



in welcher Ar die oben angegebene Bedeutung hat, in Gegenwart eines Alkalimetallhydroxids in einem inerten Lösungsmittel mit einem Alkylnitrit der Formel III



in welcher R eine Alkylgruppe mit 1–5 Kohlenstoffatomen bedeutet, zu einem Gemisch von cis- trans-Isomeren Alkalimetallsalzen eines Arylgyoxylonitril-2-oxims der Formel IV



in welcher Ar die oben angegebene Bedeutung hat, umsetzt und dieses Gemisch nach Freisetzung des Oxims aus seinem Natriumsalz durch Erhitzen in einem inerten Lösungsmittel in ein im wesentlichen aus dem cis-Isomeren bestehendes Produkt überführt,

B) ein Arylsulfonylhalogenid der Formel V



in welcher Ph Phenyl oder 4-Methylphenyl und X Chlor oder Brom bedeutet, in einem aus Wasser und einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel bestehenden Reaktionsmedium in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators mit einem Alkalimetallcyanid und einer Carbonylverbindung der Formel VI



in welcher Q die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Cyanoalkylsulfonat der Formel VII



in welcher Ph und Q die oben angegebene Bedeutung haben, umsetzt und

C) eine wässrige Lösung eines Alkalimetallsalzes des in Stufe A hergestellten Arylgyoxylonitril-2-oxims der Formel IV in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators mit einer Lösung des in Stufe B hergestellten Cyanoalkylsulfonats der Formel VII in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel umsetzt.

Die Umsetzung eines Arylacetonitrils der Formel II mit einem Alkylnitrit der Formel III kann bei Temperaturen im Bereich von 10–50 °C durchgeführt werden. Vorzugsweise erfolgt die Umsetzung bei Temperaturen von 30–40 °C. Als Lösungsmittel können aromatische und aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol, und Hexan, Cyclohexan und Heptan, oder vorzugsweise Gemische aus einem der vorgenannten Kohlenwasserstoffe und einem niederen Alkanol, wie Methanol, Äthanol und Isopropanol verwendet werden. Ein bevorzugtes Gemisch aus einem Kohlenwasserstoff und einem Alkanol ist die Mischung aus Xylol und Methanol.

Es kann im Prinzip jedes Alkylnitrit mit 1–5 Kohlenstoffatomen und mit gerader und verzweigter Kette verwendet werden. Wegen seines Siedepunkts und aufgrund der Tatsache, dass Isopropanol kein Azeotrop mit dem bevorzugten Lösungsmittel Xylol bildet, ist Isopropylnitrit bevorzugt. Unter den von Formel II umfassten Arylacetonitril ist Phenylacetonitril (Benzylcyanid) bevorzugt. Als Alkalimetallhydroxide, in deren Gegenwart die Umsetzung des Arylacetonitrils der Formel II mit dem Alkylnitrit der Formel III durchgeführt wird, kommen insbesondere Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid in Betracht.

Die Neutralisation des Reaktionsgemisches erfolgt üblicherweise durch Zugabe einer starken Mineralsäure. Geeignete Mineralsäuren sind beispielsweise Schwefelsäure und Salzsäure. Vorzugsweise verwendet man zur Neutralisation des Reaktionsgemisches Salzsäure. Die Überführung des vorhandenen trans-Isomeren in das gewünschte cis-Isomere kann anschliessend in der Weise erfolgen, dass man das bei der Neutralisation freigesetzte Arylgyoxylonitril-2-oxim der Formel IV mit einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, insbesondere Xylol, extrahiert und den Extrakt zur destillativen Abtrennung vorhandenen Alkohols und zur Überführung des vorhandenen trans-Isomeren in das gewünschte cis-Isomere 1–3 Stunden auf 90–120 °C, vorzugsweise 100–110 °C, erhitzt. Anschliessend kann das Arylgyoxylonitril-2-oxim der Formel IV, das nunmehr praktisch vollständig in Form des cis-Isomeren vorliegt, mit wässriger Natronlauge extrahiert werden. Man erhält so eine wässrige Lösung des Natriumsalzes des Arylgyoxylonitril-2-oxims der Formel IV, die unmittelbar für die weitere Umsetzung mit den Cyanoalkylsulfonat der Formel VII in Stufe C verwendet werden kann.

Die Überführung des in dem bei der Umsetzung eines Arylacetonitrils der Formel II mit einem Alkylnitrit der Formel III erhaltenen Isomerengemisch vorliegenden trans-Isomeren des Arylgyoxylonitril-2-oxims der Formel IV in das gewünschte cis-Isomere kann jedoch auch in der Weise vorgenommen werden, dass man vor der Neutralisation des Reaktionsgemisches die organische Phase abtrennt und die wässrige Phase nach Einstellung eines pH-Wertes von 3–5 15 bis 3 Stunden auf 100 °C erhitzt.

Die Umsetzung eines Arylsulfonylhalogenids der Formel V mit Alkalimetallcyanid und einer Carbonylverbindung der Formel VI erfolgt im Gegensatz zu bekannten Methoden in einem zweiphasigen, aus Wasser und einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel bestehenden Reaktionsmedium in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators bei Temperaturen von 0–20 °C. Durch diese Art der Durchführung der Reaktion wird eine Ausbeute an Cyanoalkylsulfonat der Formel VII von 93–97% erreicht, während bei der Durchführung der Reaktion nach bisher bekannten Methoden (ohne Phasentransferkatalysator) lediglich Ausbeuten im Bereich von 40–63% erzielt werden können. Ausserdem wird gegenüber bekannten Verfahren die Reaktionszeit drastisch verkürzt, wobei gleichzeitig der bei Durchführung der bekannten Methoden erforderliche grosse Überschuss an Reagenzien vermieden werden kann. Als Phasentransferkatalysatoren können erfindungsgemäss quaternäre Verbindungen, wie quaternäre Ammonium-, Phosphonium-, Sulfonium- und Arsoniumsalze, verwendet werden. Die Katalysatoren werden in Mengen von 1–5 Mol% bezogen auf Arylsulfonylhalogenid der Formel V eingesetzt. Als Beispiele verwendbarer Phasentransferkatalysatoren seien genannt: Tetramethylammoniumchlorid, Tributylmethylammoniumchlorid, Tetrabutylammoniumbromid, Cetyltrimethylammoniumchlorid, Benzyltrimethylammoniumbromid, Tricaprylmethylammoniumchlorid, Octyltrimethylammoniumchlorid, Dodecyltrimethylammoniumchlorid, Benzyltriethylammoniumchlorid, Dibenzyl-diethylammoniumnitrat, Diethyl-dipropylammoniumsulfat, Dihexyl-dimethylammoniumjodid, Tetrabutylammoniumhydrogensulfat, Tetrabutylphosphoniumbromid, Tetraethylphosphoniumchlorid, Dioctadecenyldimethylammoniumchlorid, Äthyltribenzylphosphoniumfluorid, Cetyltrimethylphosphoniumacetat, Tricaprylethylphosphoniumnitrat, Tributylhexadecylphosphoniumbromid, Tributylsulfoniumbromid, Tetrabutylphosphoniumbromid und Diethyl-dibenzylarsoniumnitrat. Erfindungsgemäss besonders bevorzugte Phasentransferkatalysatoren sind Benzyltrimethylammoniumchlorid, Benzyltriäthylammoniumchlorid,

Tributylmethylammoniumchlorid, Tricaprylmethylammoniumchlorid und Tetrabutylammoniumbromid.

Die Umsetzung des Arylsulfonylhalogenids der Formel V, vorzugsweise Benzolsulfochlorid oder p-Toluolsulfochlorid, mit dem Alkalicyanid und einer Carbonylverbindung der Formel VI wird üblicherweise bei einer Temperatur von 0–20 °C durchgeführt. Als Lösungsmittel für diese Umsetzung kann praktisch jedes beliebige mit Wasser nicht mischbare Lösungsmittel verwendet werden, das gegenüber den Reaktionspartnern inert ist. Geeignete Lösungsmittel sind insbesondere aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe sowie ihre chlorierten Formen, wie Hexan, Heptan, Toluol, Xylol, Methylenchlorid, Äthylendichlorid, Chlorbenzol, Dichlorbenzol und dergleichen. Ein bevorzugtes Lösungsmittel ist Methylenchlorid.

Die Umsetzung eines Arylsulfonylhalogenids der Formel V mit einem Alkalimetallcyanid und einer Carbonylverbindung der Formel VI ist in der Regel in einer Zeit von weniger als zwei Stunden und in vielen Fällen bereits in einer Stunde beendet.

Bevorzugte Arylsulfonylhalogenide der Formel V sind Benzolsulfochlorid und p-Toluolsulfochlorid. Als Alkalimetallcyanide kommen insbesondere Natriumcyanid und Kaliumcyanid in Betracht. Die Carbonylverbindungen der Formel VI sind je nach Natur der einzuführenden Gruppe Q Aldehyde oder Ketone. Geeignete Carbonylverbindungen sind beispielsweise Formaldehyd, Acetaldehyd, Benzaldehyd, Aceton, Methylethylketon und Benzophenon. Eine bevorzugte Carbonylverbindung der Formel VI ist Formaldehyd, der vorzugsweise in Form seiner 30–40%igen wässrigen Lösung zum Einsatz kommt.

In Stufe C wird die Umsetzung eines Arylglyoxylonitril-2-oxims der Formel IV mit einem Cyanoalkylsulfonat der Formel VII zum gewünschten Arylglyoxylonitril-2-oxim-cyanoalkyläther der Formel I durchgeführt. Die Umsetzung erfolgt in einem zweiphasigen, aus Wasser und einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel bestehenden Reaktionsmedium in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators.

Dabei können als mit Wasser nicht mischbare Lösungsmittel und als Phasentransferkatalysatoren jeweils diejenigen dienen, die bereits im Zusammenhang mit der Durchführung von Stufe B erwähnt wurden. Für das Fortschreiten der Reaktion ist es förderlich, wenn die beiden Phasen in möglichst intimen Kontakt miteinander gebracht werden.

Bei der Durchführung der Umsetzung eines Arylglyoxylonitril-2-oxims der Formel IV mit einem Cyanoalkylsulfonat der Formel VII geht man vorteilhaft von einer Lösung des Cyanoalkylsulfonats der Formel VII in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel und, wie bereits erwähnt, von einer wässrigen Lösung des Alkalisalzes des cis-Isomeren eines Arylglyoxylonitril-2-oxims der Formel IV aus. Die Umsetzung geht am besten vonstatten, wenn man das zweiphasen System bei einer Temperatur von 25–140 °C in Gegenwart von 1–5 Mol% Phasentransferkatalysator, vorzugsweise 2–3 Mol% Phasentransferkatalysator, bezogen auf Arylglyoxylonitril-2-oxim der Formel IV durchführt. Die Gegenwart eines Phasentransferkatalysators ist für den Ablauf der Reaktion nicht unbedingt erforderlich, aber in Abwesenheit eines Phasentransferkatalysators werden wesentlich längere Reaktionszeiten benötigt.

Die bei der Umsetzung eines Arylglyoxylonitril-2-oxims der Formel IV mit einem Cyanoalkylsulfonat der Formel VII gebildeten Arylglyoxylonitril-2-oxim-cyanoalkyläther der Formel I können durch Abtrennung der wässrigen Phase und Abdestillieren des organischen Lösungsmittels im Vakuum in ausgezeichneter Ausbeute und Reinheit gewonnen werden. Dabei erfolgt gleichzeitig die Abtrennung der als

Nebenprodukte gebildeten sulfonsauren Salze, die in der wässrigen Phase vorliegen.

Das erfindungsgemäße Verfahren weist gegenüber denjenigen Verfahren, die sich auf direkte oder indirekte Weise aus dem Stand der Technik ableiten lassen, folgende Vorteile auf:

– Die Arylglyoxylonitril-2-oxim-cyanoalkyläther der Formel I werden in hoher Ausbeute und in guter Reinheit erhalten, wobei gleichzeitig die Bildung des gewünschten Isomeren auf einfache Weise gewährleistet ist.

– Bei der Isomerisierung treten keine Ausbeuteverluste auf, da das erfindungsgemäße Verfahren die «in situ»-Isomerisierung des trans-Isomeren zu dem bevorzugten cis-Isomeren ermöglicht. Ausserdem kann diese Isomerisierung auf sehr einfache Weise im verwendeten Reaktionsgefäß durchgeführt werden, ohne dass spezielle Apparaturen erforderlich sind.

– Die Zwischenprodukte werden in Stufen A und B in hinreichender Ausbeute unter Reinheit gebildet, sodass sie ohne weitere Reinigung direkt für die weitere Umsetzung in Stufe C verwendet werden können. Dies vermeidet die Handhabung der Zwischenprodukte in fester Form. Da ein Teil der Zwischenprodukte gefährlich sind, bedeutet die Handhabung dieser Produkte in Lösung einen zusätzlichen Sicherheitsfaktor.

– Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht durch Verwendung von billigeren Ausgangsmaterialien wesentliche Einsparung und ist daher wirtschaftlicher als die bisher bekannten Verfahren.

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich insbesondere für die Herstellung von Phenylglyoxylonitril-2-oxim-cyanomethyläther, dessen Herstellung und Verwendung in der US Patentschrift 4 070 389 erwähnt wird. Das cis-Isomere dieser Verbindung ist als Sorghum-«Safener» im Handel und wird in Anbaugebieten verwendet, die mit Herbiziden, wie Chloracetaniliden und Thiocarbamaten, behandelt wurden.

Gemäss einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens wird Phenylglyoxylonitril-2-oxim-cyanomethyläther hergestellt, indem man

A) Phenylacetonitril und Isopropylnitrit in Gegenwart von Natriumhydroxid und Methanol in Xylol als Lösungsmittel bei 30–40 °C zu einem Gemisch der Natriumsalze des cis- und trans-Phenylglyoxylonitril-2-oxims umsetzt, den pH-Wert des Reaktionsgemisches nach Zugabe von Wasser mit Salzsäure auf 3–5 einstellt, die wässrige Phase abtrennt, die organische Phase nach destillativer Abtrennung der Alkohole 1 Stunde auf 100–110 °C erhitzt und das im wesentlichen als cis-Isomeres vorliegende Phenylglyoxylonitril-2-oxim mit wässriger Natronlauge extrahiert, sodass eine wässrige Lösung des cis-Isomeren des Natriumsalzes des Phenylglyoxylonitril-2-oxims erhalten wird,

B) p-Toluolsulfochlorid bei 0–10 °C in einem aus Methylenchlorid und Wasser bestehenden Reaktionsmedium in Gegenwart 2 Mol% Benzyltrimethylammoniumchlorid bezogen auf p-Toluolsulfochlorid mit Formaldehyd und Natriumcyanid zu Cyanomethyl-p-toluolsulfonat umsetzt und die wässrige Phase abtrennt und

C) die in Stufe B erhaltene Lösung von Cyanomethyl-p-toluolsulfonat in Methylenchlorid in Gegenwart von 2–3 Mol% Benzyltrimethylammoniumchlorid bezogen auf das eingesetzte Cyanomethyl-p-toluolsulfonat bei Rückflusstemperatur des Systems mit der in Stufe A erhaltenen wässrigen Lösung des Natriumsalzes des cis-Isomeren von Phenylglyoxylonitril-2-oxim umsetzt, die wässrige Phase abtrennt und den gebildeten Phenylglyoxylonitril-2-oxim-cyanomethyläther aus der organischen Phase durch Abdampfen des Lösungsmittels gewinnt.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1:

Stufe A: Herstellung von Phenylglyoxylonitril-2-oxim

In einem mit Bodenauslass, Rührer, Thermometer, Rückflusskühler und Tropftrichter versehenen 3 Liter Kolben werden 900 g Xylol, 96 g (3,0 Mol) Methanol, 175,6 g (1,5 Mol) Phenylacetonitril (Benzylcyanid) und 120 g (3,0 Mol) Natriumhydroxid-Plätzchen vorgelegt. In diese Mischung werden bei 30–40 °C 140,1 g (1,58 Mol) Isopropylnitrit eingetropt, wobei der Temperaturbereich von 30–40 °C durch Kühlung aufrecht erhalten wird. Nach beendigter Zugabe des Isopropylnitrits wird das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei 30–40 °C gerührt. Auf diese Weise wird ein Umsatz von mehr als 99% bezogen auf Phenylacetonitril erzielt. Anschliessend werden 750 g Wasser zugesetzt und der pH-Wert der Mischung wird durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure auf 3–5 eingestellt. Danach wird die Mischung auf 20–25 °C abgekühlt, die Schichten getrennt und die wässrige Phase verworfen. Die organische Phase wird auf 110 °C erhitzt um die Alkohole abzudestillieren und die thermische Isomerisierung des vorhandenen trans-Isomeren in das gewünschte cis-Isomere zu vervollständigen. Die Temperatur wird 1 Stunde auf 100–110 °C gehalten. Danach wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und 800 g Wasser zugesetzt. Der pH-Wert der Mischung wird durch Zugabe von Natriumhydroxid auf 12 eingestellt, wobei ständig weiter gekühlt und gerührt wird. Wenn die Temperatur 15–20 °C erreicht hat, werden die Schichten getrennt und in der unteren wässrigen Schicht der Gehalt an Phenylglyoxylonitril-2-oxim bestimmt. Das Xylol wird recycliciert. Es wird so eine wässrige Lösung erhalten, die 20–25% Natriumsalz des Phenylglyoxylonitril-2-oxims enthält, was einer Ausbeute von 95–97% der Theorie bezogen auf Phenylacetonitril entspricht. Das erhaltene Phenylglyoxylonitril-2-oxim liegt zu 94–96% in der cis-Form vor.

Stufe B: Herstellung von Cyanomethyl-p-toluolsulfonat

In einem mit einem Kühler, einem Rührer, einem Thermometer und einem Tropftrichter versehenen 3 Liter Reaktionskolben werden 381,3 g (2,0 Mol) p-Toluolsulfochlorid und 1400 g Methylenchlorid vorgelegt. In die erhaltene Lösung werden nach Abkühlung auf 0 °C (Eis-Kochsalz-Mischung) 173 g wässrige 37%ige Formaldehydlösung (2,14 Mol) und 18,0 g Benzyltrimethylammoniumchlorid (Variquat B-200) eingetragen. Dann wird eine Lösung von 104,5 g (2,14 Mol) Natriumcyanid in 400 g Wasser zugegeben, wobei die Temperatur durch Kühlung im Bereich von 0–10 °C gehalten wird. Die Zugabe der Natriumcyanid-Lösung sollte weniger als eine ½ Stunde in Anspruch nehmen. Die nach Zugabe der Natriumcyanid-Lösung erhaltene Mischung wird bis zur vollständigen Umsetzung des p-Toluolsulfochlorids bei 0–10 °C gerührt, was etwa 1,5–2,5 Stunden in Anspruch nimmt. Dann werden die Schichten getrennt und die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen. Die wässrige Schicht wird zur Vernichtung vorhandenen Cyanids mit Natriumhypochlorit behandelt und anschliessend verworfen. Die erhaltene Methylenchlorid-Lösung enthält 22–23% Cyanomethyl-p-toluolsulfonat, was einer Ausbeute von 94–96% der Theorie bezogen auf p-Toluolsulfochlorid entspricht. Das Cyanomethyl-p-toluolsulfonat wird nach Abdampfen des Lösungsmittels als gelblicher bis bräunlicher Festkörper in einer Reinheit von über 98% erhalten.

Stufe C: Herstellung von Phenylglyoxylonitril-2-oxim-cyanomethyläther

In einem mit einem Rührer, einem Rückflusskühler und einem Tropftrichter versehenen 1 Liter Reaktionskolben

werden 528,1 g einer 20%igen Lösung von Cyanomethyl-p-toluolsulfonat in Methylenchlorid aus Stufe B (105,5 g Cyanomethyl-p-toluolsulfonat; 0,5 Mol), 12,0 g Benzyltrimethylammoniumchlorid und 20 g Wasser vorgelegt. In diese Mischung werden bei Rückflusstemperatur 428,6 g einer 20%igen wässrigen Lösung des Natriumsalzes von Phenylglyoxylonitril-2-oxim aus Stufe A (85,73 g Na-Salz; 0,51 Mol) mit einem pH von 12 während 10–15 Minuten eingetropt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend noch 2 Stunden bei Rückflusstemperatur gehalten, wobei ein pH-Wert von über 10 nötigenfalls durch Zugabe von Natriumhydroxid aufrecht erhalten wird. Dann werden die Schichten getrennt und die organische Schicht wird zweimal mit je 200 ml Wasser gewaschen. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer bei 50 °C werden die letzten Spuren von Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Der zähflüssige Rückstand wird durch Animpfen zur Kristallisation gebracht. Man erhält 90–92 g Phenylglyoxylonitril-2-oxim-cyanomethyläther in Form von rötlichen bis hellbraunen Kristallen, was einer Ausbeute von 97–99% der Theorie bezogen auf eingesetztes Cyanomethyl-p-toluolsulfonat entspricht. Das Produkt wird in einer Reinheit von 98–99% erhalten. Das cis/trans-Verhältnis beträgt 94:6.

Beispiel 2:

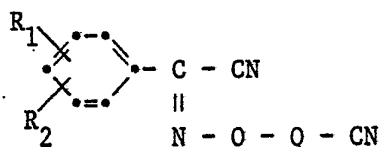
Stufe A: In einem mit Rührer, Tropftrichter, Thermometer, Rückflusskühler mit Wasserabscheider und einem Heiz- bzw. Kühlbad versehenen 2-Liter Reaktionskolben werden 365 g Xylol, 81,9 g 98,2%ige Natronplätzchen (2,0 Mol) und 64,5 g (2,0 Mol) Methanol vorgelegt. Anschliessend werden bei 40 °C 118,4 g (1,0 Mol) 99,2%iges Phenylacetonitril zugegeben. Dann werden während 1 Stunde 97,1 g (1,07 Mol) 98,8%iges frisch hergestelltes Isopropylnitrit eingetropt, wobei die Temperatur durch Kühlung auf 40 °C gehalten wird. Nach beendigter Zugabe des Isopropylnitrits wird die Temperatur bis zur vollständigen Umsetzung des Phenylacetonitrils auf 40 °C gehalten. Das Ende der Reaktion wird durch gaschromatographische Analyse von Proben festgestellt, die dem Reaktionsgemisch fortlaufend entnommen werden. Nach beendigter Umsetzung werden 300 g Wasser zugegeben um das Phenylglyoxylonitril-2-oxim aufzulösen. Anschliessend wird der pH-Wert der Mischung durch langsame Zugabe von 212 g 37,4%iger Salzsäure auf 4–5 eingestellt, wobei sich freies Phenylglyoxylonitril-2-oxim in der Xylol/Alkohol-Phase löst. Die untere wässrige Phase wird abgetrennt und verworfen. Die organische Phase wird auf Rückflusstemperatur erhitzt, wobei gleichzeitig die vorhandenen Alkohole langsam abdestilliert werden, sodass die Rückflusstemperatur von anfänglich 85 °C auf 100 °C steigt. Die Temperatur wird 1 Stunde auf 100 °C gehalten. Dann wird auf 50 °C abgekühlt und zuerst 290 g Wasser und dann die zur Einstellung eines pH-Werts von 10,5 notwendige Menge Natronlauge zugesetzt. Nach Einstellung des pH-Werts auf 10,5 wird die untere wässrige Schicht abgetrennt. Man erhält 504 g einer 32–33%igen wässrigen Lösung des Natriumsalzes des Phenylglyoxylonitril-2-oxims, was einer Ausbeute von 93–95% der Theorie bezogen auf eingesetztes Phenylacetonitril entspricht.

Stufe B: In einem mit Kühlmantel, Bodenauslass, Rührer, Thermometer, Tropftrichter, pH-Elektrode und pH-Meter versehenen 1,5 Liter Reaktionsgefäss werden 1000 g Methylenchlorid, 214,3 g 37%ige wässrige Formaldehydlösung (stabilisiert mit 15% Methanol; 2,48 Mol) und 15,2 g 60%iges Benzyltrimethylammoniumchlorid vorgelegt. In diese Mischung werden bei 0–5 °C 438 g (2,48 Mol) Benzol-sulfochlorid eingetragen. Anschliessend wird eine Lösung von 134,7 g 96%igem Natriumcyanid (2,64 Mol) in 300 g

Wasser während 90 Minuten zugetropft, wobei die Temperatur durch Kühlung im Bereich von 0–5 °C und der pH-Wert durch Zugabe von 5%iger Natronlauge im Bereich von 9,5–10 gehalten wird. Nach beendeter Zugabe der Natriumcyanidlösung wird die Temperatur noch 30–45 Minuten bei pH 10 gehalten. Das Ende der Umsetzung ist erreicht, wenn in den dem Reaktionsgemisch entnommenen Proben durch gaschromatographische Analyse kein Benzolsulfochlorid mehr nachzuweisen ist. Nach beendeter Umsetzung wird der Rührer abgestellt und das Reaktionsgemisch in einem Scheidetrichter mit 300 g Wasser gewaschen. Das Reaktionsprodukt ist in der unteren organischen Phase enthalten. Nach Schichtentrennung werden 1450 g einer 32–33%igen Lösung von Cyanomethylbenzolsulfonat in Methylenchlorid erhalten, was einer Ausbeute von 93–95% der Theorie bezogen auf Benzolsulfochlorid entspricht.

Stufe C: Für die nachstehend beschriebene Umsetzung wird die für Stufe A beschriebene Apparatur ohne Wasserabscheider im Rückflusssystem jedoch mit pH-Elektrode und pH-Meter verwendet. Der Tropftrichter wird mit 286 g 28,5%iger wässriger Lösung von Phenylglyoxylonitril-2-oxim (0,485 Mol; 3% Überschuss) gefüllt. Im Reaktionsgefäß werden 284 g einer 32,6%igen Lösung von Cyanomethylbenzolsulfonat in Methylenchlorid (0,471 Mol), 25 g Wasser und 7,3 g einer 60%igen wässrigen Lösung von Benzyltrimethylammoniumchlorid vorgelegt. Zu dem auf Rückflusstemperatur erhitzten Reaktorinhalt wird während 15–20 Minuten aus dem Tropftrichter die Natriumcyanidlösung eingetropft. Nach beendeter Zugabe der Natriumcyanidlösung wird das Reaktionsgemisch unter Rückfluss nachgerührt, wobei 1 pH von 10,5 durch langsame Zugabe von 5%iger Natronlauge aufrechterhalten wird. Nach 1 1/2 Stunden wird eine Probe des Reaktionsgemisches gaschromatographisch auf noch vorhandenes Cyanomethylbenzolsulfonat untersucht. Wenn alles Cyanomethylbenzolsulfonat reagiert hat, werden die Schichten getrennt. Die wässrige Schicht wird verworfen. Aus der organischen Schicht wird das Methylenchlorid mit einem Rotationsverdampfer im Vakuum bei 60 °C entfernt, bis der Methylenchlorid-Gehalt des Rückstandes weniger als 0,5% beträgt. Es werden 84 g Rohprodukt erhalten, das mit 4,8 g Isopropanol pro Gramm Rohprodukt bei 50 °C gelöst wird. Nach Abkühlung auf –10 °C scheidet sich das Produkt kristallin ab. Es wird abfiltriert und an der Luft getrocknet. Auf diese Weise werden 70 g reiner Phenylglyoxylonitril-2-oxim-cyanomethyläther mit einer Reinheit von 98,5–99% und einer Gesamtausbeute (einschliesslich Reinigung) von 79–80% der Theorie erhalten.

Die in nachstehender Tabelle aufgeführten Verbindungen der Formel



können nach den oben beschriebenen Methoden hergestellt werden:

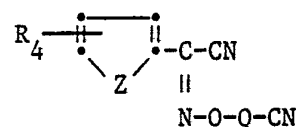
Tabelle 1

R ₁	R ₂	Q	m.p. [°C]
4-Br	H	-CH ₂ -	77–79
H	H	\>CH-CH ₂ -CH ₃	Öl
10 2-CH ₃	H	-CH ₂ -	Öl
2F	H	-CH ₂ -	Öl
4-n-C ₄ H ₉ O	H	-CH ₂ -	Öl
H	H	\>CH-CH ₃	60–62
4-CH ₃	H	-CH ₂ -	82–84
15 3-CH ₃	4-CH ₃	-CH ₂ -	40
H	4-CH ₃ O	-CH ₂ -	91–93
4-Cl	H	-CH ₂ -	69–71
2-Cl	H	-CH ₂ -	51–53
2-Cl	4-Cl	-CH ₂ -	126–128
20 3-Cl	4-Cl	-CH ₂ -	90–93

Beispiel 3:

Nach den in Beispielen 1 und 2 beschriebenen Methoden wird durch Umsetzung von α -Naphthylacetonitril mit Isopropylnitrit und weitere Umsetzung des erhaltenen α -Naphthylglyoxylonitril-2-oxims mit Cyanomethylbenzolsulfonat der α -Naphthylglyoxylonitril-2-oxim-cyanomethyläther vom Schmelzpunkt 81–82 °C erhalten. Auf gleiche Weise können von geeigneten Naphthylacetonitrilen und Aldehyden, Ketonen oder Benzophenonen analoge Verbindungen hergestellt werden.

Nach den in Beispielen 1 und 2 beschriebenen Methoden werden ferner die in der nachfolgenden Tabelle 2 aufgeführten heterocyclischen Verbindungen der Formel



erhalten.

Tabelle 2

R ₄	Z	Q	m.p. [°C]
50 H	S	-CH ₂ -	Öl
5-Cl	S	-CH ₂ -	Öl
H	O	-CH ₂ -	Öl
55 5-NO ₂	O	-CH ₂ -	Öl
5-Cl	O	-CH ₂ -	Öl