(19) DANMARK

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) 144011 B

(21) Ansøgning nr. 1803/78
(22) Indleveringsdag 25. apr. 1978
(24) Løbedag 25. apr. 1978
(41) Alm. tilgængelig 29. okt. 1978
(44) Fremlagt 16. nov. 1981
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 28. apr. 1977, 49629/77, JP

(51) Int.Cl.³ C 07 D 261/14
C 07 D 213/75
C 07 D 283/00

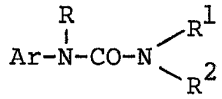
(71) Ansøger SHIONOGI & CO. LTD., Osaka, JP.

(72) Opfinder Yasuo Makisumi, JP: Takashi Sasatani, JP: Akira Murabayashi, JP.

(74) Fuldmægtig Th. Ostenfeld Patentbureau A/S.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af heteroaromatiske urinstofderivater.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af heteroaromatiske urinstofderivater med formlen (I):



(I)

hvori Ar betegner en rest af en 5- eller 6-leddet heteroaromatisk ring med et eller to heteroatomer i form af nitrogen, oxygen eller svovl, R betegner hydrogen eller (C_1-C_6)alkyl, R^1 betegner (C_1-C_6)alkyl, og R^2 betegner (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl eller (C_1-C_6)alkoxy.

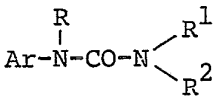
Heteroaromatiske urinstofderivater er nyttige som selektive herbicider. F.eks. er 5-alkylisoxazolylurinstoffer omhandlet i USA-patent nr. 4.062.861, og N-substituerede 1-(2-benzothiazolyl)urinstoffer er omhandlet i hollandsk fremlæggelsesskrift nr. 7.211.273. De kendte fremgangsmåder til fremstilling af disse urinstofderivater er imidlertid mindre tilfredsstillende til industrielle formål.

DK 144011 B

F.eks. beskrives i USA-patentskriftet en fremgangsmåde til fremstilling af 1,1-dimethyl-3-(5-t-butyl-3-isoxazolyl)urinstof, som omfatter, at 3-amino-5-t-butylisoxazol omsættes med N,N-dimethylcarbamoylchlorid i nærværelse af en base såsom pyridin. Denne fremgangsmåde lider af den mangel, at produktudbyttet uundgåeligt formindskes på grund af dannelsen af 1,3-bis(5-t-butyl-3-isoxazolyl)urinstof som et uønsket biprodukt.

Efter omhyggelige undersøgelser med henblik på udvikling af en forbedret fremgangsmåde til fremstilling af disse urinstofderivater (I) uden at sådanne biprodukter dannes, har det vist sig, at man ved anvendelse af en Lewis-syre i ovenstående reaktionssystem opnår, at omsætningen forløber selektivt og derved giver det største udbytte, og at udvalget af anvendelige udgangsaminer, Ar-NH-R (II) kan udvides til også at omfatte mindre reaktive heteroaromatiske aminer. Den foreliggende opfindelse er derfor med held blevet omsat til praksis.

Den foreliggende opfindelse angår således - som nævnt - en særlig fremgangsmåde til fremstilling af urinstofderivater med formlen (I):

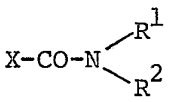


(I)

hvori Ar betegner en rest af en 5- eller 6-leddet heteroaromatisk ring, med et eller to heteroatomer i form af nitrogen, oxygen eller svovl, R betegner hydrogen eller (C_1-C_6)alkyl, R^1 betegner (C_1-C_6)-alkyl, og R^2 betegner (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl eller (C_1-C_6)-alkoxy ved hvilken man omsætter en amin med formlen(II):

Ar-NH-R (II)

hvori Ar og R har den ovenfor anførte betydning, med et carbamoylhalogenid med formlen (III):



(III)

hvori X betegner et halogenatom, og R^1 og R^2 har den ovenfor anførte betydning, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at omsætningen foretages i nærværelse af en Lewis-syre i et inert opløsningsmiddel.

Definitionen af ovenstående substituenter kan suppleres med følgende beskrivelse:

Den heteroaromatiske ring omfatter 3-isoxazolyl- (f.eks. 5-alkyl-3-isoxazolyl-, 5-phenyl-3-isoxazolyl-), 2-thiazolyl- (f.eks. 4-alkyl-2-thiazolyl-, 4,5-dialkyl-2-thiazolyl-), 3-isothiazolyl- (f.eks. 5-phenyl-3-isothiazolyl-), 2-benzothiazolyl- og 2-pyridylringe; alkylgruppen omfatter methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, i-butyl, t-butyl, pentyl og i-pentyl; alkenylgruppen omfatter allyl, butenyl, pentenyl og hexenyl; alkoxygruppen omfatter methoxy, ethoxy, propoxy og butoxy; halogen omfatter chlor, brom og iod, og Lewis-syren omfatter aluminiumchlorid, stannichlorid, titantetrachlorid, magnesiumchlorid og zinkchlorid, især aluminiumchlorid.

Omsætningen ifølge opfindelsen kan gennemføres i nærværelse af en Lewis-syre i et passende inert opløsningsmiddel (f.eks. benzen, toluen, xylen, chloroform, methylenchlorid, dichlorethan, trichlorethylen) under opvarmning fortrinsvis til omkring opløsningsmidlets kogepunkt. Mængden af carbamoylhalogenidet (III) i forhold til udgangsaminen (II) kan indstilles til ca. 1,0 til ca. 1,2 molækvivalent, fortrinsvis ca. 1,0 til ca. 1,1 molækvivalent. Forholdet mellem Lewis-syren og udgangsaminen (II) kan være ca. 1,0 til ca. 1,2 molækvivalent, fortrinsvis ca. 1,0 til ca. 1,1 molækvivalent.

Den industrielle fordel ved den foreliggende opfindelse i forhold til den kendte teknik er som følger:

1) Omsætningen giver kun det pågældende rene produkt i næsten kvantitativt udbytte uden sidereaktioner af betydning;

2) Omsætningens anvendelsesområde er tilstrækkelig bredt til, at der kan anvendes forskellige mindre reaktive heteroaromatiske aminer;

3) Fremgangsmåden er simpel at gennemføre, og slutproduktet kan let isoleres og renses.

Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse illustreres nærmere i de følgende udførelseseksempler.

Eksempel 1

N,N-dimethylcarbamoylchlorid (7,91 g) og aluminiumchlorid (9,80 g) sættes til toluen (100 ml), og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 30 minutter. Til denne blanding sættes 3-amino-5-t-butylisoxazol (9,81 g), og den opnåede blanding tilbagesvales i 6 timer under omrøring. Efter afkøling blandes reaktionsblandingen med vand, omrøres ved stuetemperatur og rystes med toluen. Det organiske lag inddampes til fjernelse af toluen, hvorved 1,1-dimethyl-3-(5-t-butyl-3-isoxazolyl)urinstof (14,63 g) opnås. Udbyttet er 98,9%. Smeltepunktet af

det farveløse krystallinske produkt er 119 til 120,5°C (efter omkrystallisation fra benzen).

Eksempel 2 - 5

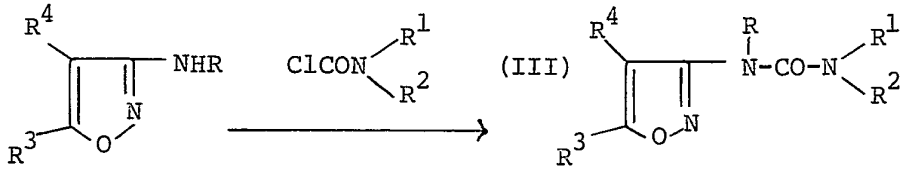
Under anvendelse af følgende Lewis-syrer i stedet for aluminiumchlorid gennemføres omsætningen som i eksempel 1 ovenfor, hvorved 1,1-dimethyl-3-(5-t-butyl-3-isoxazolyl)urinstof fås i de i tabel I viste udbytter.

Tabel I

Eksempel nr.	Lewis-syre	Udbytte (%)
2	$SnCl_4$	99,1
3	$TiCl_4$	98,8
4	$MgCl_2$	97,4
5	$ZnCl_2$	97,4

Eksempel 6 - 12

Under anvendelse af følgende udgangsmaterialer (II) og (III) gennemføres omsætningen som i eksempel 1, hvorved de tilsvarende urinstofderivater (I) fås som vist i tabel II.



(II) (I)

Tabel II

Eks. nr.	II			III		I	
	R	R^3	R^4	R^1	R^2	Smp. (°C) eller Kp. (°C)/mm Hg	Udbytte (%)
6	H	Me	H	Me	Me	153-154	97,3
7	H	Et	H	Me	Me	87,5-89	98,4
8	H	i-Pr	H	Me	Me	69,5-71	98,0
9	Et	Me	H	Me	Me	105-107/0,2	95,9
10	Me	t-Bu	H	Me	Me	93-94	97,7
11	Me	Ph	H	Me	Me	165-168/0,4	97,2
12	H	t-Bu	Br	Me	Me	169,5-171	96,8

NB: Forkortelserne i Tabel II har følgende betydninger:
H (hydrogen), Me (methyl), Et (ethyl),
Pr (propyl), Bu (butyl), Ph (phenyl), Br (brom),
i- (iso-), t- (tertiær-)

Eksempel 13

N,N-dimethylcarbamoylchlorid (1,29 g) og aluminiumchlorid (1,60 g) opløses i toluen (40 ml), og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 30 minutter. Til denne blanding sættes 3-amino-5-phenylisothiazol (1,76 g), og den opnåede blanding tilbagesvales i 6 timer under omrøring. Efter afkøling blandes reaktionsblandingen med vand og rystes med toluen. Det organiske lag fraskilles, vaskes med vand, tørres og koncentreres til tørhed til frembringelse af 1,1-dimethyl-3-(5-phenyl-3-isothiazolyl)urinstof (2,38 g). Udbytte: 96,4%. Smeltepunktet af de farveløse krystaller er 129 til 130,5°C (efter omkrystallisation fra benzen/petroleumbenzin).

Eksempel 14

En blanding af 2-amino-4-methylthiazol (1,14 g), N,N-dimethylcarbamoylchlorid (1,29 g), aluminiumchlorid (1,60 g) og xylen (40 ml) tilbagesvales i 20 timer. Reaktionsblandingen oparbejdes som i eksempel 1, hvorved der fås 1,1-dimethyl-3-(4-methyl-2-thiazolyl)urinstof (1,73 g). Udbytte: 93,5%. Smeltepunkt 97 til 98°C (rent produkt omkrystalliseres fra ether/petroleumsether).

Eksempel 15

Under anvendelse af 2-amino-4,5-dimethylthiazol (1,28 g), N,N-dimethylcarbamoylchlorid (1,29 g), aluminiumchlorid (1,60 g) og xylen (40 ml) forløber omsætningen som i eksempel 1, hvorved der fås 1,1-dimethyl-3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)urinstof (1,82 g). Udbytte: 91,5%. Smeltepunkt 202,5 til 204°C (efter omkrystallisation fra ethylacetat).

Eksempel 16

Under anvendelse af 2-aminobenzothiazol (1,50 g), N,N-dimethylcarbamoylchlorid (1,29 g), aluminiumchlorid (1,60 g) og trichlorethylen (40 ml) gennemføres omsætningen som i eksempel 1, bortset fra at der tilbagesvales i 40 timer. Derved fås 1,1-dimethyl-3-(2-benzothiazolyl)urinstof (2,16 g). Udbytte: 97,7%. Smeltepunkt højere end 300°C (efter omkrystallisation fra ethanol).

Eksempel 17

En blanding af 2-aminopyridin (941 mg), N,N-dimethylcarbamoylchlorid (1,29 g), aluminiumchlorid (1,60 g) og xylen (30 ml) opvarmes under reflux i 8 timer. Efter afkøling gøres reaktionsblandingen alkalisk med natriumhydroxid og rystes med chloroform. Det organiske lag fraskilles, vaskes med vand, tørres og inddampes til fjernelse af opløsningsmidlet, hvorved der fås 1,1-dimethyl-3-(2-pyridyl)urinstof (1,57 g) som et olieagtigt produkt. Picratet af dette produkt viser et smeltepunkt på 187 til 189,5°C (dekomponering).

Eksempel 18

Under anvendelse af 3-amino-5-t-butylisoxazol og N-ethyl-N-methylcarbamoylchlorid gennemføres omsætningen som i eksempel 1, hvorved der fås 1-ethyl-1-methyl-3-(5-t-butyl-3-isoxazolyl)urinstof. Udbytte: 96,1%. Smeltepunkt 88,5 til 89,5°C.

Eksempel 19

Under anvendelse af 3-amino-5-t-butylisoxazol og N-allyl-N-methylcarbamoylchlorid gennemføres omsætningen som i eksempel 1, hvorved der fås 1-allyl-1-methyl-3-(5-t-butyl-3-isoxazolyl)urinstof. Udbytte: 90,5%. Smeltepunkt 90,0 til 91,0°C.

Eksempel 20

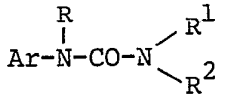
Under anvendelse af 3-amino-5-t-butylisoxazol og N-methoxy-N-methylcarbamoylchlorid forløber omsætningen som i eksempel 1, hvorved der fås 1-methoxy-1-methyl-3-(5-t-butyl-3-isoxazolyl)urinstof. Udbytte: 94,7%. Smeltepunkt 106,0 til 107,0°C.

Eksempel 21

Under anvendelse af 3-amino-5-t-butylisoxazol og N,N-diethylcarbamoylchlorid gennemføres omsætningen som i eksempel 1, hvorved der fås 1,1-diethyl-3-(5-t-butyl-3-isoxazolyl)urinstof. Udbytte: 98,2%. Smeltepunkt 122,0 til 123,5°C.

Patentkrav

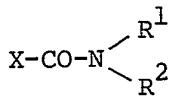
1. Fremgangsmåde til fremstilling af urinstofderivater med formlen:



hvori Ar betegner en rest af en 5- eller 6-leddet heteroaromatisk ring med et eller to heteroatomer i form af nitrogen, oxygen eller svovl, R betegner hydrogen eller (C_1-C_6)alkyl, R^1 betegner (C_1-C_6)-alkyl, og R^2 betegner (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl eller (C_1-C_6)-alkoxy ved hvilken man omsætter en amin med formlen:

Ar-NH-R

hvori Ar og R har den ovenfor definerede betydning, med et carbamoyl-halogenid med formlen:



hvori X betegner halogen, og R^1 og R^2 har den ovenfor definerede betydning, KENDETEGNET ved, at omsætningen foretages i nærværelse af en Lewis-syre i et inert opløsningsmiddel.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at omsætningen gennemføres under opvarmning til omkring opløsningsmidlets kogepunkt.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at Lewis-syren er aluminiumchlorid.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 1,1-dimethyl-3-(5-t-butyl-3-isoxazolyl)urinstof.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at mængden af carbamoylhalogenidet i forhold til udgangsaminen er ca. 1,0 til ca. 1,2 molækvivalent.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at forholdet mellem Lewis-syren og udgangsaminen er ca. 1,0 til ca. 1,2 molækvivalent.

Fremdragne publikationer:
USA patent nr. 4062861.

Langkjær København