



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

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

**646 946**

|  |  |
|--|--|
| <p>⑰ Gesuchsnummer: 3784/80</p> <p>⑳ Anmeldungsdatum: 14.05.1980</p> <p>㉓ Priorität(en): 01.06.1979 US 043275</p> <p>㉔ Patent erteilt: 28.12.1984</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 28.12.1984</p> | <p>⑦③ Inhaber:<br/>The Upjohn Company, Kalamazoo/MI (US)</p> <p>⑦② Erfinder:<br/>Nelson, Stephen James, Galesburg/MI (US)</p> <p>⑦④ Vertreter:<br/>E. Blum &amp; Co., Zürich</p> |
|--|--|

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von N-Methylcarbamoyl-fluorid.**

⑤⑦ N-Methylcarbamoylfluorid wird hergestellt, indem man wasserfreien Fluorwasserstoff in Methylisocyanat einleitet.

Das Verfahren kann in einem Reaktor des Durchflusstyps durchgeführt werden, wobei die Reaktionszone auf ein kleines Volumen beschränkt wird, sodass eine wirksame Kühlung möglich ist und auch gefährliche Materialien nur in einem kleinen Raum vorhanden sind. Weitere Vorteile des erfindungsgemässen Verfahrens bestehen darin, dass man eine hohe Ausbeute und hohe Reinheit unter Verwendung üblicher Reaktionsgefässe aus Glas erzielen kann.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von N-Methylcarbamoylfluorid dadurch gekennzeichnet, dass man wasserfreien Fluorwasserstoff in Methyl-isocyanat einleitet.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass man den wasserfreien Fluorwasserstoff in einem Überschuss von bis zu 50%, vorzugsweise in einem Überschuss von 5-20%, bezogen auf das verwendete Methyl-isocyanat einsetzt.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1 oder 2 dadurch gekennzeichnet, dass man in Abwesenheit weiterer Lösungsmittel arbeitet.

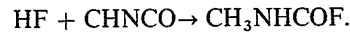
4. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1-3 dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion bei einer Temperatur im Bereich von -50 °C bis +50 °C, vorzugsweise im Bereich von -20 °C bis +20 °C durchführt.

5. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1-4 dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Glasapparaturen durchführt.

6. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1-5 dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in einem Reaktionsgefäß des Durchflusstyps in der Gasphase oder in kondensierter Phase durchführt.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von N-Methylcarbamoylfluorid. N-Methylcarbamoylfluorid kann als Zwischenverbindung zur Herstellung von neuen Phosphorderivaten von Aminothiocarbaminsäure-halogeniden verwendet werden, die ihrerseits wieder dazu verwendet werden können, um neue Phosphorderivate von Aminothiomethylcarbamaten zu erhalten.

Es ist bekannt, dass N-Methylcarbamoylfluorid nach dem folgenden Verfahren hergestellt werden kann:



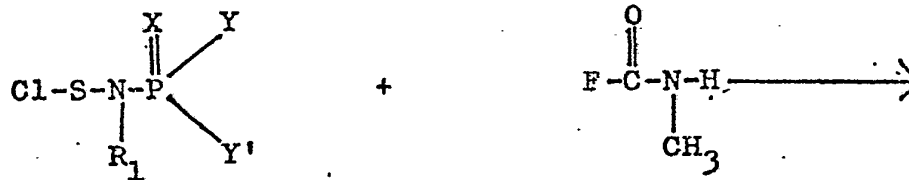
Hier wurden jedoch Lösungsmittel, wie zum Beispiel Pentan oder Äther, bei der Herstellung dieses Produktes verwendet, sodass die erhaltene Produktmischung in üblichen aus Glas bestehenden Gefäßen behandelt und gelagert werden konnten.

Es hat sich nun überraschenderweise gezeigt, dass das N-Methylcarbamoylfluorid leicht nach dem oben angegebenen Reaktionsschema hergestellt werden kann, jedoch in hohen Ausbeuten und in hoher Reinheit, indem man übliche aus Glas bestehende Reaktionsgefäße einsetzt und ferner wasserfreien Fluorwasserstoff in der Regel in einem Überschuss von 0-50%, vorzugsweise in einem Überschuss von 5-20%, bezogen auf das eingesetzte Methyl-isocyanat anwendet und insbesondere in Abwesenheit von anderen Lösungsmitteln arbeitet, wobei man bei dieser Umsetzung zweckmäßigerweise eine Temperatur im Bereich von -50 bis +50 °C, vorzugsweise im Bereich von -20 bis +20 °C einhält. Zusätzlich zu der Verbesserung, die bei dem erfindungsgemässen Verfahren darin besteht, dass die fragliche Umsetzung in Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt werden kann, ist dieses Herstellungsverfahren nun auch in Reaktionsbehältern des Durchflusstyps durchführbar und zwar entweder in einer Gasphase oder in einer kondensierten Phase. Dabei wird die Reaktion auf ein relativ kleines Volumen beschränkt, was auch Vorteile bezüglich einer wirksamen Kühlung und einer Beschränkung von gefährlichen Materialien auf kleine Räume mit sich bringt.

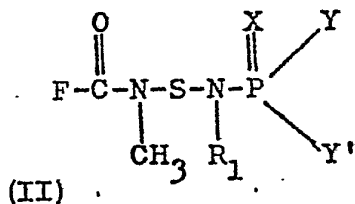
Das verbesserte erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung von N-Methylcarbamoylfluorid ist also dadurch gekennzeichnet, dass man wasserfreien Fluorwasserstoff in Methylisocyanat einleitet.

Wie schon weiter oben erwähnt, kann die erfindungsgemäss erhaltene Verbindung zur Herstellung des neuen Carbaminsäurefluorids der Formel II nach dem folgenden Verfahren verwendet werden.

Reaktionsschema



(III)



(II)

X ist Sauerstoff oder Schwefel,

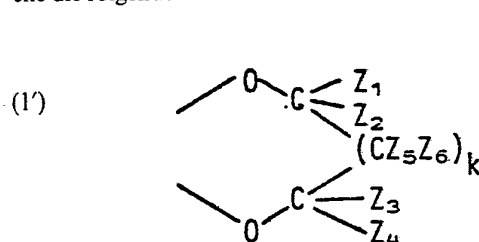
R<sub>1</sub> ist eine niedere Alkylgruppe, ein Phenylrest, ein Phenylalkylrest, in welchem der Alkylrest ein niederer Alkylrest ist, oder gegebenenfalls alkylsubstituierte Cycloalkylgruppen bedeutet,

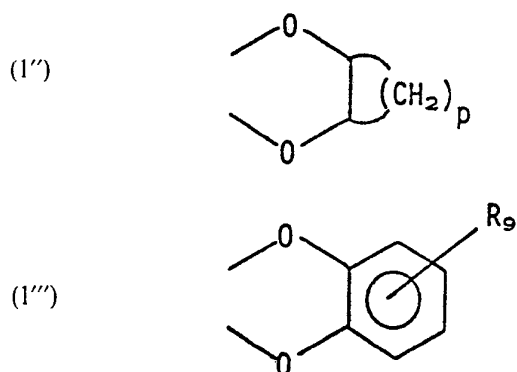
Y und Y' sind gleich oder verschieden und haben die Bedeutung von

(1) Y<sub>1</sub> und Y<sub>1</sub>'

oder

Y und Y' stellen gemeinsam eine Gruppierung dar, welche die folgenden Strukturen besitzt:





und

wobei in den angeführten Strukturen

$Y_1$  und  $Y_1'$  die Bedeutung von niederen Alkylgruppen, niederen Alkoxygruppen, niederen Alkylthiogruppen, gegebenenfalls alkylsubstituierten Cycloalkylgruppen, Phenylgruppen, substituierten Phenylgruppen, Phenoxygruppen, substituierten Phenoxygruppen, Thiophenoxygruppen oder substituierten Thiophenoxygruppen aufweisen

$Z_1$  bis einschliesslich  $Z_6$  gleich oder verschieden sind und die Bedeutung von Wasserstoffatomen, Methylgruppen oder Äthylgruppen besitzen,

$k$  0 oder 1 ist,

$p$  den Wert 3 oder 4 besitzt und

$R_9$  die Bedeutung von Wasserstoffatomen, niederen Alkylgruppen, niederen Alkoxygruppen oder Halogenatomen besitzt.

Verbindungen vom Typ der N-Chlorthiophosphoramide, welche die Formel III aufweisen und welche als Ausgangsmaterialien in dem Reaktionsschema eingesetzt werden, sind in der Literatur beschrieben und es sei in diesem Zusammenhang auf die U.S. Patentschriften Nr. 4 024 277 und 4 081 536 hingewiesen. Sofern diese Verbindungen nicht bekannt sind können sie leicht durch Anwendung geeigneter Ausgangsmaterialien nach demjenigen Verfahren hergestellt werden, die in den oben erwähnten U.S. Patentschriften beschrieben sind. Die geeigneten Ausgangsmaterialien sind weiter unten als Phosphoramid Ausgangsmaterialien der Formel V beschrieben.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel III mit dem N-Methylcarbamoyl-fluorid wird zweckmässigerweise in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise einem polaren aprotischen Lösungsmittel durchgeführt, wie zum Beispiel in Essigsäure-nitril oder Dimethyl-formamid und vorzugsweise in Anwesenheit einer organischen Base, insbesondere eines tertiären Amines, wie zum Beispiel Triäthylamin als Säureakzeptor. Bei dieser Reaktion kann die Temperatur im Bereich von  $-50^\circ\text{C}$  bis  $+40^\circ\text{C}$  und vorzugsweise im Bereich von  $-30^\circ\text{C}$  bis  $+10^\circ\text{C}$  liegen. Die so erhaltenen Zwischenprodukte können nach üblichen Verfahren isoliert werden und sie sind als Zwischenprodukte so wie sie erhalten werden verwendbar, das heisst im rohen Zustand.

An Hand des folgenden Beispiels wird das verbesserte Verfahren zur Herstellung von N-Methylcarbamoyl-fluorid erläutert sowie die Verwendung des Fluorids zur Herstellung der Aminothiocarbaminsäurehalogenid-Zwischenprodukte in dem Ausführungsbeispiel.

Für den Fachmann auf diesem Gebiete ist es klar, dass die beschriebenen Verfahren in vieler Weise abgewandelt werden können und zwar sowohl bezüglich der Verfahren zur Herstellung der Methylcarbamoyl-Ausgangsmaterialien

als auch bezüglich der Reaktionsbedingungen und der anderen Arbeitstechniken.

#### Beispiel

##### Herstellung von N-Methylcarbamoyl-fluorid

Es handelt sich dabei um ein verbessertes Herstellungsverfahren.

21,8 g (1,09 Mole) an wasserfreiem Fluorwasserstoff werden durch ein Polyäthylenrohr in 72,5 g (1,27 Mol) an Methylisocyanat eingeleitet, das in einem Eis-Methanol-Bad auf einer Temperatur von  $-10^\circ\text{C}$  gehalten wird, wobei man diese Reaktion in einer üblichen Glasvorrichtung durchführt. Sobald die Zugabe vollständig ist, wird der Überschuss an Methylisocyanat bei  $25^\circ\text{C}$  und einem Druck von 40–60 mm entfernt, wobei das Produkt in Form einer klaren farblosen Flüssigkeit zurückbleibt. Die Ausbeute betrug 83,75 g, entsprechen 99,7% der theoretischen Ausbeute. Dieses Material destilliert bei einem Druck von 10 mm bei  $48^\circ\text{C}$ .

#### Anwendungsbeispiel

##### Herstellung von 2-(Isopropyl)phenyl-[[cyclopentyl(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-2-oxo-1,3,2-benzodioxaphosphol-2-yl)amino]thio]methylcarbamoyl-fluorid

Eine Lösung von 16,3 g (66,6 Mmol) an dem N-Cyclopentyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-2-oxo-1,3,2-benzodioxaphosphol-2-amin und 7,3 g (72 Mmol) an Triäthylamin in 50 ml Tetrahydrofuran wird tropfenweise während 10 Minuten zu einer Lösung von 8,1 g (78,7 Mmol) an Schwefeldichlorid in 50 ml Tetrahydrofuran hinzugegeben, wobei man während dieser Zugabe kühlt, um die Temperatur im Bereich von  $-5$  bis  $0^\circ\text{C}$  zu halten. Nachdem das gesamte Material zugesetzt ist, rührt man während 2 Stunden und verdünnt dann mit 100 ml Äther. Die Reaktionsmischung wird unter einer Stickstoffatmosphäre filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in 50 ml Dimethylformamid aufgelöst und es werden 5,8 g (75,3 Mmol) an N-Methylcarbamoyl-fluorid auf einmal zugesetzt, worauf man dann tropfenweise 7,3 g (72 Mmol) an Triäthylamin in 10 ml Dimethylformamid während 10 Minuten zugibt, wobei während der Zugabe in einem Kühlbad einer Temperatur von  $-25^\circ\text{C}$  gekühlt wird. Sobald das gesamte Material zugesetzt ist, rührt man während 2 Stunden in einem Kühlbad einer Temperatur von  $0^\circ\text{C}$ . Die Mischung wird dann mit Äther verdünnt, mit eiskaltem Wasser gewaschen, getrocknet und konzentriert, wobei das rohe N-Methyl-[[cyclopentyl(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-2-oxo-1,3,2-benzodioxaphosphol)-amino]thio]carbaminsäure-fluorid, welches der Formel II entspricht, zurückbleibt. Dieses Carbamoyl-fluorid der Formel II wird in 50 ml Methylchlorid gelöst und eine Lösung von 7,00 g (66,6 Mmol) an Methyl-N-hydroxyäthanimidothioat sowie 1,00 g (6,04 Mmol) an Tetraäthylammoniumchlorid und 3,20 g (80 Mmol) Natriumhydroxyd in 50 ml an Wasser wird auf einmal zugesetzt. Die Mischung wird dann 20 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt und die beiden Phasen werden von einander getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Das dabei zurückbleibende Öl wird mit Äther angerieben, um das als Produkt gebildete 2-(Isopropyl)phenyl-[[cyclopentyl(3a,4,5,6,7a-hexahydro-2-oxo-1,3,2-benzodioxaphosphol-2-yl)amino]thio]methylcarbamoyl-fluorid auszufällen.