



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 C 85/18
C 07 C 87/29

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



(12) PATENTSCHRIFT A5

(11)

628 869

(21) Gesuchsnummer: 13097/77

(73) Inhaber:
Eli Lilly and Company, Indianapolis/IN (US)

(22) Anmeldungsdatum: 27.10.1977

(30) Priorität(en): 27.10.1976 US 736008

(72) Erfinder:
William Ansley White, Fountaintown/IN (US)

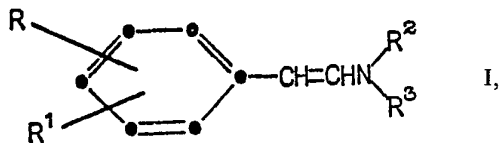
(24) Patent erteilt: 31.03.1982

(45) Patentschrift
veröffentlicht: 31.03.1982

(74) Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

(54) Verfahren zur Herstellung von beta-Aminostyrolen.

(57) β -Aminostyrole der Formel I

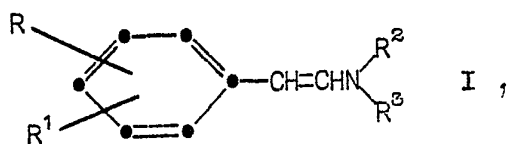


worin die Substituenten in Anspruch 1 definiert sind, werden erhalten, indem ein Phenethylester mit einem Amin bei einer Temperatur von 0 bis 80°C in Gegenwart eines säurebindenden Mittels umgesetzt wird.

Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren erhältlichen Aminostyrole können als Ausgangsstoffe für die Herstellung einer Klasse von 4-Pyridonen und 4-Pyridinthionen verwendet werden.

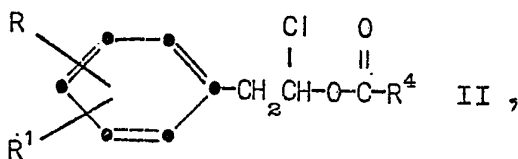
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung eines β -Aminostyrols der Formel I



worin bedeuten:

R eine Trifluormethyl-, Cyan- oder Nitrogruppe oder Fluor, Chlor oder Brom, R¹ Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder eine Nitrogruppe, R² und R³, die untereinander gleich oder voneinander verschieden sein können, Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe, dadurch gekennzeichnet, dass ein Phenethylester der Formel II



worin R⁴ eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl- oder Benzylgruppe oder Wasserstoff bedeutet, mit einem Amin der Formel III



bei einer Temperatur von 0 bis 80°C in Gegenwart eines säurebindenden Mittels umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein Phenethylester verwendet wird, in dessen Formel II R eine Trifluormethylgruppe, Fluor, Chlor oder Brom bedeutet.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein Amin verwendet wird, in dessen Formel III R² und R³ untereinander gleiche oder voneinander verschiedene Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeuten.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein Phenethylester verwendet wird, in dessen Formel II R⁴ eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem wässrigen Medium durchgeführt wird.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Phenethylester verwendet, in dessen Formel II R sich in der meta-Stellung befindet.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Phenethylester verwendet, in dessen Formel II R¹ Wasserstoff bedeutet.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass etwa äquimolare Mengen der Reaktionsteilnehmer verwendet werden.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es bei einer Temperatur von 25 bis 50°C durchgeführt wird.

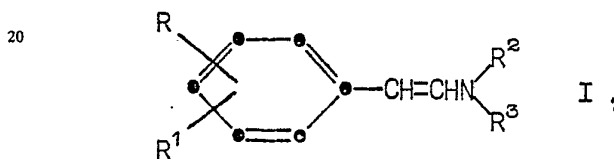
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass 1-Chlor-2-(3-trifluormethylphenyl)-ethylacetat mit Diethylamin umgesetzt wird.

Die Erfindung bezieht sich auf ein einfaches neues Verfahren zur Herstellung von β -Aminostyrolen durch Umsetzung von Phenethylestern und sekundären Aminen. Die Reaktion kann in einem wässrigen Medium durchgeführt werden. Die Produkte sind reaktive Enamine, die im allgemeinen gut geeignete Zwischenprodukte für organische Synthesen darstellen.

Die BE-PS 832 702 bezieht sich auf eine Reihe von 4-Pyridonherbiziden. Diese Verbindungen, die in der 3-Stellung eine Phenyl- oder substituierte Phenylgruppe tragen, sind aussergewöhnlich gute Herbizide, die sich besonders für die Verwendung in Baumwollpflanzungen eignen.

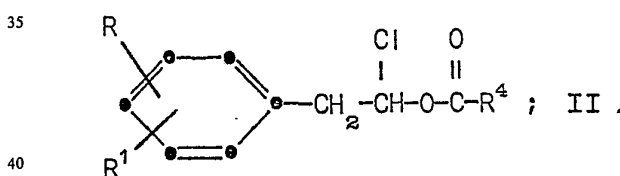
Das erfindungsgemässe Verfahren ist ein wirtschaftliches und leicht durchführbares Verfahren und die erhaltenen Produkte können zur Herstellung von Zwischenprodukten für die Synthese der 4-Pyridonherbizide verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines β -Aminostyrols der Formel I

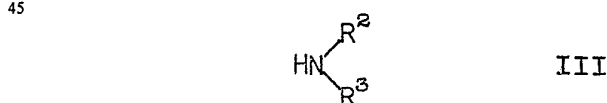


worin bedeuten:

R Fluor, Chlor, Brom oder eine Trifluormethyl-, Cyan- oder Nitrogruppe, R¹ Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder eine Nitrogruppe, R² und R³, die untereinander gleich oder voneinander verschieden sein können, Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin-, Piperidin- oder Morpholinrest, welcher dadurch gekennzeichnet ist, dass ein Phenethylester der Formel II



worin R₄ eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl- oder Benzylgruppe oder Wasserstoff bedeutet, mit einem Amin der Formel III



in Gegenwart eines Säureakzeptors bei einer Temperatur von 0 bis 80°C umgesetzt wird.

In der folgenden Beschreibung beziehen sich Mengen, Verhältnisse und Teile auf das Gewicht, wenn nichts anderes angegeben ist.

Der Begriff Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bezieht sich auf Methyl, Ethyl, Propyl und Isopropyl.

Der Begriff Alkalimetall bezieht sich auf Natrium, Kalium und Lithium.

Beispielhafte Phenethylester der Formel II, die als Ausgangsstoff für das erfindungsgemässe Verfahren verwendet werden, sind folgende:

- 1-Chlor-2-(3,5-dichlorphenyl)-ethyl-formiat,
- 1-Chlor-2-(2-bromphenyl)-ethyl-acetat,
- 1-Chlor-2-(2-nitro-5-trifluormethylphenyl)-ethyl-propionat,
- 1-Chlor-2-(2-fluor-4-trifluormethylphenyl)-ethyl-2-methylpropionat,
- 1-Chlor-2-(3-cyanphenyl)-ethyl-benzoat,
- 1-Chlor-2-(3,5-dinitrophenyl)-ethyl-phenylacetat.

Beispiele für Amine, die bei dem erfindungsgemässen Verfahren verwendet werden können, sind folgende:

Methylethylamin,
Methylpropylamin,
Diisopropylamin,
Ethylpropylamin,
Dipropylamin,
Morpholin,
Pyrrolidin,
Piperidin.

Die Phenethylester der Formel II können unter verschiedenartigen Reaktionsbedingungen aminiert werden. Eine bevorzugte Aminierungsmethode besteht darin, dass der Phenethylester, der als Rohprodukt vorliegen kann, mit dem Amin in einem wässrigen Medium, das vorteilhafterweise Wasser allein sein kann, in Berührung gebracht wird. Für den Durchschnittsfachmann ist beispielsweise ohne weiteres erkennbar, dass es höchst unüblich ist, ein Enamin in wässrigem Medium herzustellen, da derartige Reaktionen gewöhnlich unter wasserfreien Bedingungen durchgeführt werden, wobei grosse Sorgfalt darauf verwendet wird, das Reaktionsgemisch wasserfrei zu machen und zu halten.

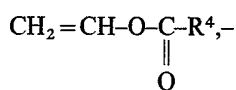
Die Aminierung kann aber auch in anderen zweckmässig erscheinenden Reaktionslösungsmitteln durchgeführt werden; dazu gehören Aromaten, wie Benzol und Toluol, Ether, wie Diethylether und Tetrahydrofuran, und halogenierte Lösungsmittel, wie Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff und Methylendichlorid. Lösungsmittelgemisch und wässrige Lösungsmittel, zum Beispiel wässrige Alkohole und wässrige Ketone, können gleichfalls verwendet werden. Die Temperatur der Aminierungsreaktion liegt im Bereich von 0 bis 80°C, und die bevorzugte Temperatur liegt im Bereich von 25 bis 50°C.

Die Aminierung wird in Gegenwart eines Säureakzeptors durchgeführt, der zweckmässig ein Überschuss desamins sein kann, doch können auch andere Basen verwendet werden, hierzu gehören anorganische Basen, wie Alkalihydroxide, -carbonate, -bicarbonate, -acetate, -borate und basische -phosphate, Ammoniumhydroxid- und -carbonat, Calcium- und Magnesiumcarbonat, -oxid und -hydroxid sowie tertiäre Amine, zum Beispiel Pyridin, Triäthylamin und Triäthanolamin. Da bei der Bildung je eines Mols Aminostyrol 1 Mol Salzsäure und 1 Mol Essigsäure freigesetzt wird, sind vorzugsweise zwei Äquivalente des Säureakzeptors je Mol Produkt erforderlich.

Die Reaktionszeiten schwanken mit der Reaktionstemperatur, doch genügen im allgemeinen 3 Stunden oder weniger für die Erzielung befriedigender Ausbeuten.

Die Phenethylester der Formel II lassen sich gewöhnlich ohne weiteres aus entsprechend substituierten Anilinen durch eine Abwandlung des Meerwein-Verfahrens herstellen. Das Anilin wird normalerweise zuerst in wässriger Salzsäure mit einem Nitrit in das Diazoniumchlorid übergeführt. Als Nitrit kann jede zur Bildung von Diazoniumsalzen fähige Verbindung verwendet werden, zum Beispiel ein Alkalinitrit, Phenylnitrit oder ein Alkylnitrit.

Das Diazoniumchlorid wird dann beispielsweise mit einem Vinylester der Formel



worin R⁴ eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl- oder Benzylgruppe oder Wasserstoff bedeutet, in einem wässrigen, mit Wasser mischbaren Alkohol oder Keton in Gegenwart eines Kupfersalzes und eines Alkalisulfits bei einer Temperatur von etwa 0 bis 40°C und einem

pH-Wert von etwa 4 bis 5 zu einem Phenethylester der Formel II umgesetzt.

Eine Reinigung des in der ersten Stufe erhaltenen Diazoniumchlorids ist normalerweise weder nötig noch ratsam.

Das bevorzugte Lösungsmittel ist Methanol, doch können auch andere Alkohole, wie Ethanol und Isopropanol, und Ketone, wie Aceton und Methylethylketon, verwendet werden.

Die Kupplungsstufe wird üblicherweise in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Kupfersalzes und eines Alkalisulfits durchgeführt. Das hierfür bevorzugte Kupfersalz ist Cuprisulfat, und das bevorzugte Sulfid ist Natriumsulfid.

Die Kupplungsstufe wird zweckmässig bei einem pH-Wert von etwa 4 bis 5, vorzugsweise, aber nicht notwendigerweise in Gegenwart eines Puffers durchgeführt. Vorzugsweise wird die Umsetzung in Gegenwart von Natriumacetat durchgeführt, das einen besonders gut geeigneten Puffer für solche Systeme ergibt. In diesem Zusammenhang wird beispielsweise auf Koelsch, J. Am. Chem. Soc. Bd. 65, S. 56-58 (1943) hingewiesen.

Die einfachste Art der Durchführung der Kupplungsstufe besteht im allgemeinen darin, zunächst das mit Wasser mischbare Lösungsmittel, falls verwendet den Puffer, den Vinylester und die beiden anorganischen Verbindungen zu vermischen und die Temperatur der Mischung auf den gewünschten Bereich einzustellen. Dann wird normalerweise langsam das kalte Diazoniumchloridreaktionsgemisch zu dem Vinylestergemisch gegeben. Der Puffer kann aber auch dem Diazoniumreaktionsgemisch zugegeben werden. Auch die anorganischen Verbindungen können der Diazoniummischung zugesetzt werden, doch erscheint dies weniger zweckmässig.

Die Aufarbeitung des Reaktionsgemischs erfolgt in der Regel einfach durch Verdünnen mit Wasser und Extrahieren mit einem Lösungsmittel, wodurch die wasserlöslichen Verunreinigungen in der Wasserschicht verbleiben, und anschliessendes Neutralisieren und Verdampfen des Extraktionslösungsmittels zur Isolierung des Produkts der Formel II.

Es sei darauf hingewiesen, dass das erfindungsgemässe Verfahren auf einer Anzahl verschiedener Wege unter Verwendung von verschiedenartigen Ausgangsstoffen durchgeführt werden kann. Beispielsweise kommen folgende Variationen in Betracht: In jedem mit einer arabischen Zahl versehenen Unterabsatz wird eine selbständige Klasse von Ausgangsverbindungen und eine selbständige Verfahrensvariante beschrieben. Bei den einzelnen Klassen haben die variablen Substituenten und die Verfahrensstufen die oben angegebene allgemeine Bedeutung, wenn nichts anderes angegeben ist.

1. R bedeutet eine Trifluormethylgruppe, Fluor, Chlor oder Brom;
2. R befindet sich in der meta-Stellung;
3. R¹ bedeutet Wasserstoff;
4. R¹ bedeutet Fluor, Chlor oder Brom;
5. R² und R³ bedeuten untereinander gleiche oder voneinander verschiedene Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen;
6. R² und R³ bedeuten eine Methyl- oder Ethylgruppe und können untereinander gleich oder voneinander verschieden sein;
7. R⁴ bedeutet eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen;
8. das Verfahren wird in einem wässrigen Medium durchgeführt;
9. es werden etwa äquimolare Mengen der Reaktionsteilnehmer verwendet;

10. das Verfahren wird bei einer Temperatur von 25 bis 50°C durchgeführt.

Wie ohne weiteres ersichtlich, können die in den vorstehenden Unterabsätzen beschriebenen Merkmale in den verschiedensten Weisen miteinander kombiniert werden, wodurch sich weitere bevorzugte Ausführungsformen des erfindungsgemässen Verfahrens ergeben.

Die Erfindung kann durch die folgenden Präparate und Beispiele weiter erläutert werden:

Präparat 1

1-Chlor-2-(3-trifluormethylphenyl)-ethylacetat

Zu einer Mischung aus 2 Liter konzentrierter Salzsäure und 1 Liter entionisiertem Wasser in einem 20-Liter-Kolben werden 966 g 3-Trifluormethylanilin gegeben. Die Mischung wird auf etwa -5°C abgekühlt und während der im folgenden beschriebenen Massnahmen im Bereich von -5 bis -10°C gehalten. Eine Lösung von 450 g Natriumnitrit in 1110 ml Wasser wird sehr langsam zu der beschriebenen Mischung gegeben, und das Reaktionsgemisch wird dann eine halbe Stunde gerührt. Anschliessend wird eine aus 1440 g 50prozentiger Natronlauge, 1980 g Eis und 1098 g Essigsäure hergestellte Natriumacetatlösung sehr langsam zugegeben, und das Reaktionsgemisch wird dann noch eine halbe Stunde gerührt, wobei Stickstoff langsam durch das Reaktionsgemisch geleitet wird.

Eine Mischung aus 2400 ml Essigsäurevinylester, 3960 ml Methanol, 150 g Kupfersulfat-pentahydrat und 24 g Natriumsulfid wird auf etwa 30°C erwärmt. Die in der ersten Stufe hergestellte Diazoniumreaktionsmischung wird noch kalt filtriert und innerhalb von etwa 75 Minuten zu der Vinylestermischung gegeben, wobei die Temperatur im Bereich von 33 bis 35°C gehalten wird. Während der Zugabe entwickelt sich Stickstoff, und etwa 5 Minuten nach dem Ende der Zugabe der Diazoniumreaktionsmischung hört die Stickstoffentwicklung auf.

Das Reaktionsgemisch wird in 24 Liter Wasser von Zimmertemperatur gegossen, und die wässrige Mischung wird zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden zuerst mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, dann zweimal mit Wasser und schliesslich mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Lösung wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und durch Eindampfen im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Es werden 1461 g eines Öls erhalten, das hauptsächlich aus 1-Chlor-2-(3-trifluormethylphenyl)-ethylacetat und etwas 3-Trifluormethylphenylacetaldehyd besteht.

Beispiel 1

β -Diethylamino-3-trifluormethylstyrol

Das wie oben beschrieben hergestellte Rohprodukt wird mit 7 Liter Diäthylether verdünnt, wobei die Temperatur unter 30°C gehalten wird. Dann werden langsam 1533 g Diethylamin zugegeben, und das Reaktionsgemisch wird 16 Stunden bei 30°C gerührt. Nach Abkühlen wird das Hydrochlorid des Amins abfiltriert und mit weiterem Diethylether gewaschen. Die Waschflüssigkeiten werden mit dem Filtrat vereinigt und im Vakuum eingedampft, wodurch 1344 g β -Diethylamino-3-trifluormethylstyrol erhalten werden, das durch magnetische Kernresonanzanalyse identifiziert wird und Inflexionspunkte bei 1,15, 3,18, 5,15, 6,82 und 6,97 bis 7,77 ppm zeigt.

Beispiel 2

β -Diäthylamino-3-trifluormethylstyrol

212 g etwa 80% 1-Chlor-2-(3-trifluormethylphenyl)-ethylacetat enthaltendes Öl werden unter Rühren zu 500 ml Toluol gegeben, die 219 g Diethylamin enthalten. Während

der Zugabe wird darauf geachtet, dass die Temperatur nicht über 45°C steigt. Die Mischung wird 16 Stunden stehengelassen und nach Zugabe von 500 ml Diäthylether filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft, wodurch 350 g rohes β -Diethylamino-3-trifluormethylstyrol erhalten werden, dessen magnetische Kernresonanzanalyse eine Reinheit von 86% ergibt. Das NMR-Spektrum zeigt Inflexionspunkte bei 1,10, 3,18, 5,10, 6,76 und 7,02 bis 7,63 ppm.

Präparat 2

1-Chlor-2-(3-chlorphenyl)-ethylacetat

Eine Mischung aus 34 ml konzentrierter Salzsäure und 17 ml Wasser wird mit 12,7 g 3-Chloranilin versetzt und unter Rühren auf -10°C gekühlt. Dann wird bei einer zwischen -5 und -10°C gehaltenen Temperatur tropfenweise eine Lösung von 7,5 g Natriumnitrit in 18,5 ml Wasser zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird die Mischung noch eine halbe Stunde gerührt, worauf eine Natriumacetatlösung zugegeben wird, die aus 33 g Eis, 25 g 50prozentiger Natronlauge und 18,3 g Essigsäure hergestellt worden ist. Die Mischung wird filtriert, und das Filtrat wird noch kalt zu einer Mischung aus 66 ml Methanol, 40 ml Essigsäurevinylester, 2,5 g Kupfersulfat und 0,4 g Natriumsulfid gegeben, wobei die Temperatur bei 32 bis 37°C gehalten wird.

Nach vollständiger Zugabe und nach dem Aufhören der Stickstoffentwicklung wird das Reaktionsgemisch in 400 ml Wasser gegossen und dreimal mit je 200 ml Diethylether extrahiert. Der Etherextrakt wird nacheinander mit Wasser, Natriumbicarbonatlösung, Wasser und schliesslich Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Dadurch werden 15,1 g rohes 1-Chlor-2-(3-chlorphenyl)-ethylacetat erhalten.

Beispiel 3

3-Chlor- β -dimethylaminostyrol

Der im vorigen Absatz genannte Phenethylester wird in 100 ml Toluol gelöst und mit 50 ml 25prozentigem wässrigem Dimethylamin versetzt. Die Mischung wird über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt, mit Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Durch Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wird ein Öl erhalten, das durch Destillation gereinigt wird. Das Produkt, 3-Chlor- β -dimethylaminostyrol, wird in einer Ausbeute von 5,4 g in den bei 105 bis 107°C bei 0,005 mm Hg siedenden Fraktionen erhalten. Die magnetische Kernresonanzanalyse des Produkts ergibt eine Reinheit von 80 bis 85%. Das NMR-Spektrum zeigt Inflexionspunkte bei 2,68, 5,0, 6,7 und 6,75 bis 7,38 ppm.

Beispiel 4

4-Chlor- β -dimethylaminostyrol

Es wird wie in Präparat 2 und Beispiel 3 beschrieben gearbeitet, wobei von 12,7 g 4-Chloranilin ausgegangen wird. Anstelle von Methanol wird in der Kupplungsstufe Aceton verwendet. Als Produkt werden 0,7 g 4-Chlor- β -dimethylaminostyrol erhalten, das bei 115 bis 116°C/0,005 mm siedet. Das NMR-Spektrum zeigt Inflexionspunkte bei 2,75, 5,08, 6,71 und 6,92 bis 7,28 ppm.

Beispiel 5

β -Dimethylamino-4-fluorstyrol

Ausgehend von 11,1 g 4-Fluoranilin werden nach der in Beispiel 4 beschriebenen Arbeitsweise 3,8 g unreines β -Dimethylamino-4-fluorstyrol erhalten, das durch magnetische Kernresonanzanalyse identifiziert wird. Das NMR-Spektrum zeigt Inflexionspunkte bei 2,72, 5,11, 6,63 und 6,55 bis 7,5 ppm.

Beispiel 6

3,4-Dichlor- β -dimethylaminostyrol

Ausgehend von 16,5 g 3,4-Dichloranilin werden nach der in Beispiel 4 beschriebenen Arbeitsweise 18,7 g unreines 3,4-Dichlor- β -dimethylaminostyrol erhalten, das durch magnetische Kernresonanzanalyse identifiziert wird. Das NMR-Spektrum zeigt Inflexionspunkte bei 2,72, 4,93, 6,68 und 6,78 bis 7,45 ppm.

Beispiel 7

 β -Dimethylamino-2-nitrostyrol

11,8 g rohes 1-Chlor-2-(2-nitrophenyl)-ethylacetat in 100 ml Toluol werden mit 5,4 g Diethylamin in 50 ml Toluol versetzt. Die Mischung wird 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt, das Toluol wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird mit Diethylether verdünnt. Die Mischung wird filtriert, und das Filtrat wird im Vakuum eingedampft, wodurch 12,5 g rohes β -Diethylamino-2-nitrostyrol erhalten werden.

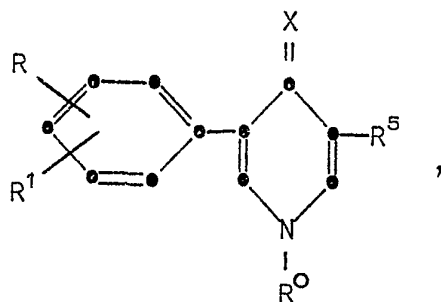
Beispiel 8

 β -Diethylamino-2-nitrostyrol

6,1 g rohes 1-Chlor-2-(2-nitrophenyl)-ethylacetat werden in 50 ml Diethylether gelöst und mit einer Lösung von 2,8 g Diethylamin in 20 ml Diethylether vermischt. Nach 16stündigem Rühren des Aminierungsgemisches bei Zimmertemperatur wird filtriert, und das Filtrat wird im Vakuum eingedampft, wodurch 6,2 g rohes β -Diethylamino-2-nitrostyrol erhalten werden.

Das NMR-Spektrum der nach den Beispielen 7 und 8 erhaltenen Produkte zeigt Inflexionspunkte bei 1,17, 3,19, 5,85, 6,87, 6,67 bis 7,5 und 7,73 ppm.

Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren erhältlichen Aminostyrole können als Ausgangsstoffe für die Herstellung einer Klasse von 4-Pyridonen und 4-Pyridinthionen verwendet werden, die in BE-PS 832 702 beschrieben sind und wertvolle Herbizide darstellen. Diese herbizid wirksamen Verbindungen haben die allgemeine Formel



worin bedeuten:

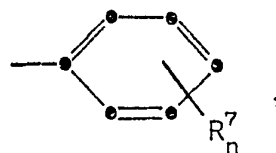
X Sauerstoff oder Schwefel,

R⁰ einen Alkyl- oder substituierten Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, einen Alkenyl- oder Alkynylrest mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Acetoxygruppe oder eine Dimethylaminogruppe,

R und R₁ die oben angegebenen Substituenten,

R⁵ Halogen, Wasserstoff, eine Cyangruppe, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyrest, eine Alkyl- oder substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenyl oder substituierte Alkenylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkynylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl- oder substituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkenylgruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Vinylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, eine Furyl-, Naphthyl- oder Thierylgruppe

oder eine Gruppe der Formel $-O-R^6$, $-S-R^6$, $-SO-R^6$, $-SO_2-R^6$ oder



worin R⁶ eine Alkyl- oder substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkenyl- oder substituierte Alkenylgruppe mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Benzyl-, Phenyl- oder substituierte Phenylgruppe und

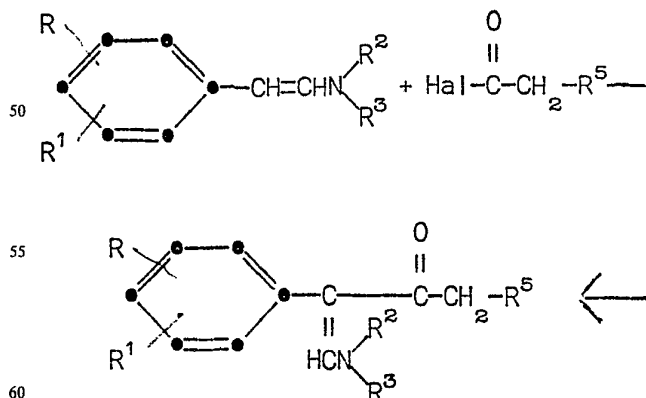
die untereinander gleichen oder voneinander verschiedenen Reste R⁷ Halogen, Alkyl- oder substituierte Alkylgruppen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkenyl- oder substituierte Alkenylgruppen mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkynyl- oder substituierte Alkynylgruppen mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkenylgruppen mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkylgruppen mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkanoyloxygruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Alkylsulfonyloxygruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl- oder substituierte Phenylgruppen, Nitro-, Cyan-, Carboxy-, Hydroxy- oder Alkoxy-carbonylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyrest oder die Gruppe $-O-R^8$, $-S-R^8$, $-SO-R^8$ oder $-SO_2-R^8$.

bedeuten, worin R⁸ für eine Alkyl- oder substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl- oder substituierte Phenylgruppe, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Alkenyl- oder substituierte Alkenylgruppe mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, eine Alkynyl- oder substituierte Alkynylgruppe mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen steht, und

n einen Wert von 0 bis 2 darstellt.

Diese herbiziden Verbindungen können auch in Form ihrer Säureadditionssalze vorliegen.

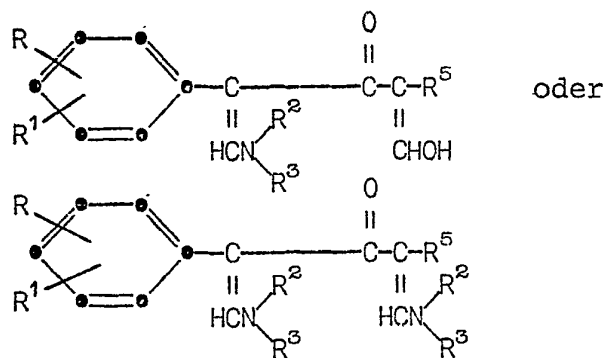
Diese Pyridone und Pyridinthione werden aus den Aminostyrolen der Formel I im allgemeinen durch ein Mehrstufenverfahren hergestellt. Ist das gewünschte Produkt ein Pyridinthion, dann wird gewöhnlich zunächst das Pyridon hergestellt und anschliessend in das Thion übergeführt. In der ersten Stufe wird gewöhnlich das Aminostyrol mit einem Carbonylhalogenid zu einem Enaminoketon umgesetzt, was durch folgende Reaktionsgleichung veranschaulicht wird:



Darin bedeutet Hal Fluor, Chlor oder Brom, vorzugsweise Chlor.

Das Enaminoketon wird dann zweckmässig durch Umsetzung mit einem Amin der Formel R⁰NH₂ und durch Einführung einer Formyl- oder Aminoformylgruppe in die Methylengruppe weiter verarbeitet. Diese Stufen können in beliebiger Reihenfolge durchgeführt werden. Wird die Verbin-

ung zuerst formyliert oder aminoformyliert, bildet sich üblicherweise ein Zwischenprodukt der Formel

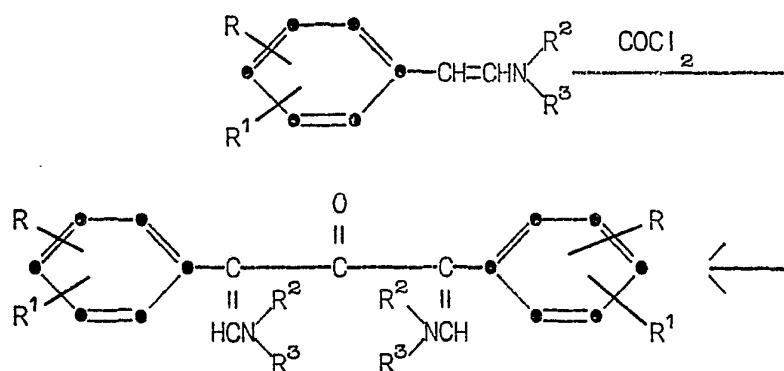


Es sei darauf hingewiesen, dass die Formylgruppe =CHOH vorteilhafterweise in Form eines Alkalisalzes vorliegt.

Durch Umsetzung dieser Zwischenprodukte mit einem Amin der Formel R^nNH_2 wird normalerweise das gewünschte Pyridon erhalten.

Wird das Enaminoketon zuerst mit dem Amin der Formel R^nNH_2 umgesetzt, dann wird im allgemeinen die NR^2R^3 -Gruppe durch NHR^n ersetzt. Durch Umsetzung mit einem Formylierungs- oder Aminoformylierungsmittel wird in der Regel das gewünschte Pyridon erhalten.

Sind die Substituenten in 3- und 5-Stellung des herbiziden Produkts gleich, dann ist es beispielsweise auch möglich, das Enaminoketon aus zwei Molekülen des Aminostyrols mit Phosgen nach folgender Reaktionsgleichung herzustellen:



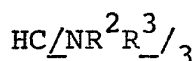
Die Umsetzung mit dem Amin R^nNH_2 führt im allgemeinen zu dem Pyridon.

Die Umsetzungen, durch welche die Aminostyrole durch Acylierung in Enaminoketone übergeführt werden, werden vorzugsweise in Gegenwart von Basen, wie tertiären Aminen, Alkalicarbonaten oder Magnesiumoxid in einem aprotischen Lösungsmittel, wie oben beschrieben, durchgeführt. Das Arbeiten bei Zimmertemperatur ist bevorzugt, doch können beliebige Temperaturen von etwa -20 bis 100°C angewandt werden.

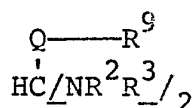
Als Formylierungsmittel werden in der Regel die üblicherweise für derartige Reaktionen verwendeten Mittel verwendet. Die bevorzugten Mittel sind die Ameisensäurealkylester mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen in der Alkylgruppe. Vergleichbare Formulierungen sind beispielsweise in Organic Synthesis S. 300–302 (Collective Vol. III, 1955) erörtert.

Die Ester werden in Gegenwart starker Basen, vorzugsweise von Alkalialkoxiden, wie Natriummethoxid, Kaliummethoxid oder Lithiumpropoxid, in aprotischen Lösungsmitteln eingesetzt, wie sie in der Regel bei chemischen Synthesen verwendet werden. Das bevorzugte Lösungsmittel ist gewöhnlich Diethylether. Wegen der bei der Formylierungsreaktion verwendeten starken Basen sind niedrige Temperaturen im Bereich von etwa -25 bis 10°C bevorzugt.

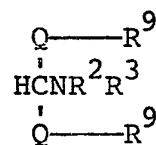
Die bei der Synthese verwendeten Aminoformylierungsmittel sind gewöhnlich s-Triazin, Orthoformamide,



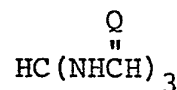
Formiatesteraminale,



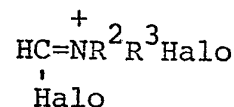
Formamidacetale,



tris(Formylamino)-methane,



und Formiminumhalogenide,



In diesen Formeln bedeutet O Sauerstoff oder Schwefel und R^9 eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe.

Zu der Literatur über die Aminoformylierungsmittel gehören beispielsweise: DeWolfe, Carboxylic Acid Derivatives, S. 420–506 (Academic Press 1970) und Ulrich, Chemistry of Imidoyl Halides, S. 87–96 (Plenum Press 1968). Von Brederick et al. stammen viele Veröffentlichungen über solche Mittel und Reaktionen, beispielsweise folgende: Ber. Bd. 101, S. 4048–4056 (1968); Ber. Bd. 104, S. 2709–2726 (1971); Ber. Bd. 106, S. 3732–3742 (1973); Ber. Bd. 97, S. 3397–3406 (1964); Ann. Bd. 762, S. 62–72 (1972); Ber. Bd. 97, S. 3407–3417 (1964); Ber. Bd. 103, S. 210–221 (1970); Angew. Chem. Bd. 78, S. 147 (1966); Ber. Bd. 98, S. 2887–2896 (1965); Ber. Bd. 96, S. 1505–1514 (1963); Ber. Bd. 104,

S. 3475–3485 (1971); Ber. Bd. 101, S. 41–50 (1968); Ber. Bd. 106, S. 3725–3731 (1973) und Angew. Chem. Int'l Ed. Bd. 5, S. 132 (1966). Zu weiterhin zu beachtenden Veröffentlichungen auf diesem Gebiet gehören beispielsweise Kreuzberger et al., Arch. der Pharm. Bd. 301, S. 881–896 (1968) und Bd. 302, S. 362–375 (1969), sowie Weingarten et al., J. Org. Chem. Bd. 32, S. 3293–3294 (1967).

Aminofomylierungen werden gewöhnlich ohne Lösungsmittel bei erhöhten Temperaturen von etwa 50 bis 200°C durchgeführt. Beim Aminofomylieren mit Formiminiumhalogeniden werden jedoch vorzugsweise aprotische Lösungsmittel, wie sie oben in Verbindung mit den Lösungsmitteln für Formylierungen beschrieben wurden, bei Temperaturen von etwa 0 bis 50°C, vorzugsweise bei Zimmertemperatur, eingesetzt.

Die Austauschreaktionen mit R^oNH₂ werden am besten in protischen Lösungsmitteln, vorzugsweise Alkanolen und insbesondere Ethanol, bewirkt. Dabei können Temperaturen von etwa –20 bis 100°C angewandt werden. Zimmertemperatur genügt und ist bevorzugt.

Im allgemeinen werden die bei der Synthese auftretenden Zwischenprodukte nicht gereinigt, sondern lediglich nach Abtrennung durch Extraktion, Neutralisation oder Entfernung des Lösungsmittel- oder Reaktantenüberschusses in den folgenden Stufen verwendet.

In manchen Fällen ist es selbstverständlich erforderlich, nach Ausbildung der Pyridonverbindung weitere synthetische Massnahmen anzuwenden. Beispielsweise ist es zweckmässig, Verbindungen mit Alkoxy-, Alkanoyloxy- oder ähnlichen R⁷-Substituenten in der Weise herzustellen, dass zunächst die entsprechenden hydroxysubstituierten Verbindungen hergestellt und dann entsprechende Substitutionen am Sauerstoffatom durchgeführt werden.

Die Pyridinthione im Rahmen der Erfindung lassen sich beispielsweise durch Behandlung der entsprechenden Pyridone mit P₂S₅ in Pyridin bei Rückflusstemperatur ohne weiteres in an sich bekannter Weise herstellen.

Die 1-Acetoxyverbindungen werden hergestellt, indem zunächst vorzugsweise das entsprechende 1-Hydroxypyridon unter Verwendung von NH₂OH als Amin hergestellt und dann mit Essigsäureanhydrid verestert wird. Die anderen 1-Substituenten werden im allgemeinen durch entsprechende Wahl der R-Substituenten der Amine R^oNH₂ eingeführt, die zur Herstellung der Pyridone verwendet werden.

Die Synthese von 4-Pyridonen aus den erfindungsgemäss erhältlichen Aminostyrolen kann durch die folgende Präparatbeschreibung weiter erläutert werden:

Präparat 3

1-Methyl-3-phenyl-5-(3-trifluormethylphenyl)-4(1H)-pyridon

Das wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellte rohe Aminostyrol wird in 800 ml trockenem Pyridin gelöst, auf 0 bis 10°C abgekühlt und unter einer Stickstoffschutzschicht langsam tropfenweise mit 154 g Phenylacetylchlorid versetzt. Die Mischung wird 16 Stunden gerührt, wobei man die Temperatur auf die der Umgebung ansteigen lässt. Dann wird die Mischung im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wird in 500 ml Methylendichlorid gelöst. Die Lösung wird zuerst dreimal mit je 500 ml Wasser und dann dreimal mit je 200 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Filtrieren wird die organische Lösung im Vakuum bei 100°C eingedampft, wodurch 325 g eines Rückstands erhalten werden, der hauptsächlich aus 1-Diethylamino-4-phenyl-2-(3-trifluormethylphenyl)-1-buten-3-on besteht.

Dieser Rückstand wird mit 300 g Dimethylformamid-dimethylacetal vermischt, und die Mischung wird 18 Stunden

unter Stickstoff bei 100°C gerührt. Nach Entfernen des Acetalüberschusses im Vakuum wird das Rohprodukt zu 200 g Methylaminhydrochlorid in 500 ml Ethanol gegeben und 16 Stunden zum Sieden unter Rückfluss erwärmt.

Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, und der Rückstand wird in 500 ml Methylendichlorid gelöst. Die Lösung wird dreimal mit je 250 ml Wasser gewaschen, worauf das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft wird. Der Rückstand wird mit 1 Liter einer Mischung von Diethylether mit Aceton im Verhältnis 20 : 1 behandelt. Es bildet sich ein weisser Niederschlag, der abgetrennt und getrocknet wird. Man erhält so 96 g 1-Methyl-3-phenyl-5-(3-trifluormethylphenyl)-4(1H)-pyridon, F = 151–152°C. Analyse:

berechnet: C 69,30 H 4,26 N 4,76%
 gefunden: C 70,95 H 4,74 N 4,37%

Präparat 4

1-Methyl-3-phenoxy-5-(3-trifluormethylphenyl)-4(1H)-pyridon

413 g des nach Beispiel 1 hergestellten Aminostyrols werden in 134 g Pyridin gelöst, und die Lösung wird unter einer Stickstoffschutzschicht auf etwa 0°C abgekühlt. Zu dieser Lösung werden innerhalb von 75 Minuten 296 g Phenoxyacetylchlorid in 1 Liter Diethylether gegeben. Nach Zugabe eines weiteren Liters Diethylethers wird die Mischung 16 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt.

Die etherische Schicht wird abgetrennt und filtriert, und die Feststoffe werden zweimal mit jeweils kleinen Mengen Diethylether gewaschen. Das mit den Waschflüssigkeiten vereinigte Filtrat wird mit Wasser und anschliessend mit Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen im Vakuum wird das hinterbleibende Öl einer magnetischen Kernresonanzanalyse unterworfen, die ergibt, dass es hauptsächlich aus 1-Diethylamino-4-phenoxy-2-(3-trifluormethylphenyl)-1-buten-3-on besteht. Die Ausbeute beträgt 534 g.

Dieses Öl wird in 2 Liter vergälltem Ethanol gelöst, und die Lösung wird auf etwa 30°C erwärmt. 800 ml einer 40prozentigen wässrigen Methylaminlösung werden in einem dünnen Strahl zu der Lösung gegeben, wobei die Temperatur der Mischung auf 37°C ansteigt. Die Mischung wird 2 Stunden gerührt und dann im Vakuum zu einem öligen Rückstand eingedampft. Dieser Rückstand wird in Methylendichlorid gelöst, und die Lösung wird nacheinander mit Wasser, in Salzsäure, Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zu einem Öl eingedampft, das überwiegend aus 1-Methylamino-4-phenoxy-2-(3-trifluormethylphenyl)-1-buten-3-on besteht; Ausbeute 533 g.

284 g Natriummethoxid werden mit 2 Liter Tetrahydrofuran vermischt und auf 10°C abgekühlt. Der wie im vorstehenden Absatz beschrieben erhaltene ölige Rückstand wird in 1 Liter Tetrahydrofuran gelöst und innerhalb von 30 Minuten zu der Methoxidsuspension gegeben, wobei die Temperatur ungefähr konstant gehalten wird. Die erhaltene Mischung wird noch eine halbe Stunde bei konstanter Temperatur gerührt, wonach 370 g Ethylformiat innerhalb von 20 Minuten zugegeben werden, wobei die Temperatur bei 10 bis 14°C gehalten wird. Nach 4stündigem Rühren werden 296 g Ethylformiat zugegeben, wobei man die Temperatur auf 30°C steigen lässt. Das Reaktionsgemisch wird 16 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt.

Nach Zugabe von 71 g Natriummethoxid und 74 g Ethylformiat wird die Mischung noch 5 Stunden gerührt. Dann wird sie im Vakuum eingedampft, und das hinterbleibende Öl wird in Methylendichlorid gelöst, und die Lö-

sung wird nacheinander mit Wasser, verdünnter Salzsäure, Wasser, verdünnter Natronlauge und Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Lösung wird getrocknet und im Vakuum eingedampft, wodurch 300 g eines Öls erhalten werden, das mit 3 Liter Diisopropylether behandelt wird. Es

bildet sich ein Niederschlag, der abfiltriert, mit Diisopropylether gewaschen und getrocknet wird. Auf diese Weise werden 72 g 1-Methyl-3-phenoxy-5-(3-trifluormethylphenyl)-4(1H)-pyridon erhalten, dessen NMR-Spektrum Inflexionspunkte bei 3,54, 6,82–7,67, 7,83 und 7,97 ppm zeigt.