



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 263/04

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



**PATENT SCHRIFT** A5

11

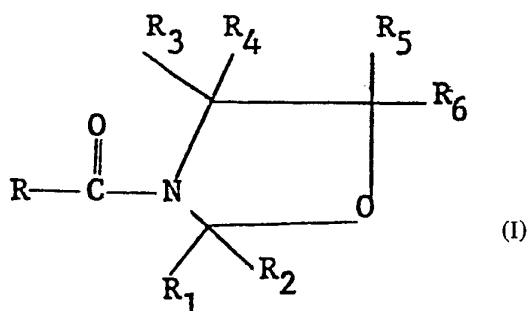
**624 946**

|                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>① Gesuchsnummer: 10640/76</p> <p>② Anmeldungsdatum: 20.08.1976</p> <p>③ Priorität(en): 28.08.1975 US 608475</p> <p>④ Patent erteilt: 31.08.1981</p> <p>⑤ Patentschrift veröffentlicht: 31.08.1981</p> | <p>⑥ Inhaber: Stauffer Chemical Company, Westport/CT (US)</p> <p>⑦ Erfinder: Harold Mahonrai Pitt, Lafayette/CA (US)</p> <p>⑧ Vertreter: Brühwiler &amp; Co., Zürich</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**⑤ Verfahren zur Herstellung von N-substituierten Oxazolidinen.**

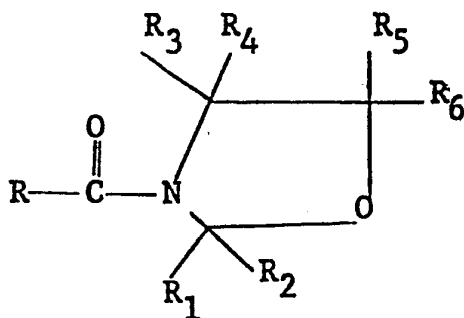
⑥ Oxazolidine der Formel I werden durch Umsetzung eines entsprechend substituierten, jedoch am Stickstoffatom unsubstituierten Oxazolidins mit einem Säurehalogenid hergestellt. Die Substituenten haben die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung. Die Umsetzung erfolgt in Gegenwart von Wasser und einem Halogenwasserstoffakzeptor.

Die Ausgangsoxazolidine werden durch Kondensation eines gegebenenfalls entsprechend substituierten Äthanolamins mit einer entsprechenden Carbonylverbindung erhalten.



## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von N-substituierten Oxazolidinen der Formel I



worin

I)

R C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder Niederalkylthio;

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, Niederalkoxyalkyl oder Hydroxyniederalkyl; und

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxyalkyl oder Hydroxyniederalkyl;

oder

worin

II)

R Halogenalkyl oder Chloralkenyl;

R<sub>1</sub> Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl, Naphthyl oder mono- oder dichlor-, nitro-, methyl-, methoxy- oder hydroxy-substituiertes Phenyl;

R<sub>2</sub> Wasserstoff oder Niederalkyl;

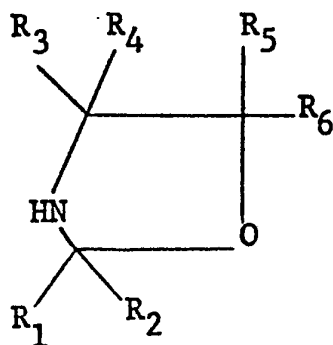
R<sub>3</sub> Wasserstoff, Niederalkyl, Hydroxymethyl, N-Methyl-carbamoyloxymethyl oder Dichloracetoxymethyl;

R<sub>4</sub> Wasserstoff oder Niederalkyl;

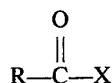
R<sub>5</sub> Wasserstoff, Niederalkyl oder Phenyl; und

R<sub>6</sub> Wasserstoff, wobei mindestens eines der Symbole R<sub>1</sub> und R<sub>5</sub> Phenyl, entsprechend substituiertes Phenyl oder Naphthyl darstellt,

bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Oxazolidin der Formel II



mit einer Verbindung der Formel III



worin X Halogen bedeutet, in Gegenwart von Wasser und einem Halogenwasserstoffakzeptor umsetzt.

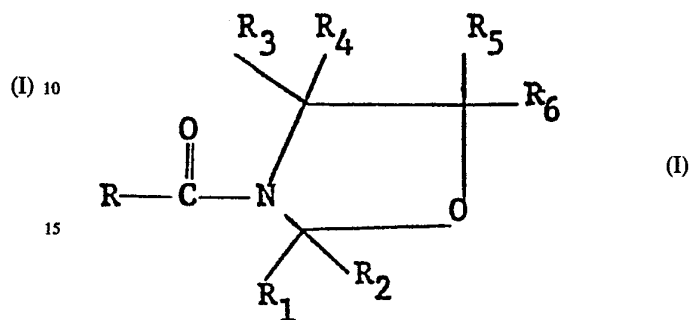
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung bei einer Temperatur von -5°C bis +5°C durchführt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Halogenwasserstoffakzeptor ein Alkalimetallhydroxyd verwendet.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2,2-Dimethyl-3-dichloracetyloxazolidin herstellt.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2,2,5-Trimethyl-3-dichloracetyloxazolidin herstellt.

6. Verfahren zur Herstellung N-substituierter Oxazolidine der Formel I



20 worin

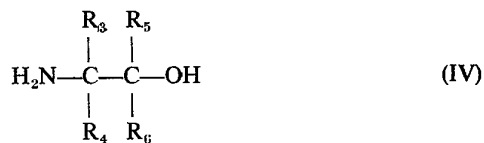
R C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder Niederalkylthio;

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, Niederalkoxyalkyl oder Hydroxyniederalkyl; und

25 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxyalkyl oder Hydroxyniederalkyl

bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) ein Alkanolamin der Formel IV



35

mit einer Carbonylverbindung der Formel V



40

kondensiert;

b) das bei der Kondensation gebildete Wasser mit dem erhaltenen Oxazolidin in Kontakt hält; und

45 c) das erhaltene Oxazolidin in Gegenwart von Wasser und einem Halogenwasserstoffakzeptor mit einer Verbindung der Formel III

(II)

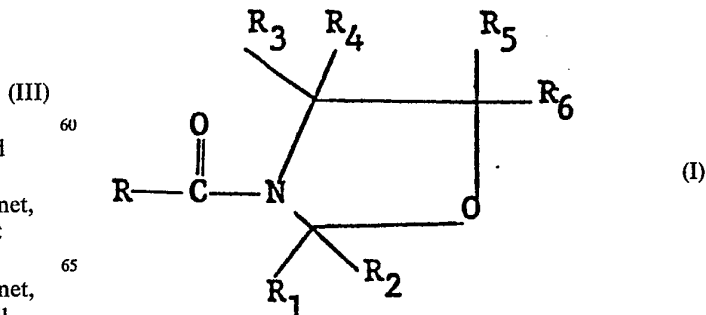
50



worin X Halogen bedeutet, umsetzt.

7. Verfahren zur Herstellung von N-substituierten Oxazolidinen der Formel I

55



65

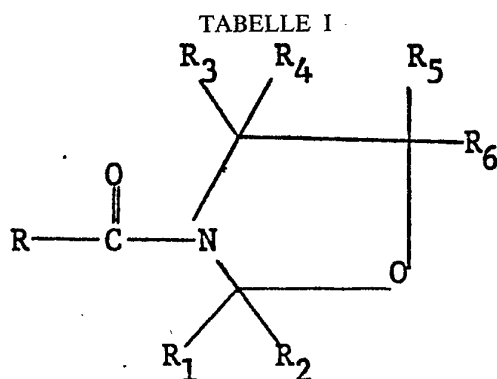


die Verbindungen der Formel b) im folgenden als «aromatisch substituierte Oxazolidine» bezeichnet. Von den aromatisch substituierten Oxazolidinen sind Verbindungen bevorzugt, worin  $R_1$  und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sein können, beide Niederalkyl und  $R_5$  Phenyl bedeuten.

Es hat sich gezeigt, dass Verbindungen dieses Typs eine Aktivität aufweisen, die sie für die Verwendung als Antidotes in Herbiziden geeignet macht. Einige dieser Verbindungen

können als Herbizide verwendet werden. Derartige Verbindungen sind in verschiedenen Publikationen beschrieben, z.B. in den belgischen Patentschriften Nrn. 782 120, 806 038 und 806 040 sowie in der DT-OS 2 341 810. Aromatisch substituierte Oxazolidine sind ausserdem in der US Patentanmeldung Nr. 627 986 von Eugene G. Teach, eingereicht am 3. November 1975, beschrieben.

Representative Beispiele von Verbindungen der eingangs erwähnten Art sind in Tabelle I aufgeführt.

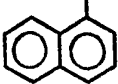
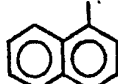


| Verbindung Nr.                               | R                            | $R_1$                  | $R_2$                    | $R_3$                  | $R_4$         | $R_5$                    | $R_6$ |
|----------------------------------------------|------------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------|--------------------------|-------|
| <i>Aliphatisch substituierte Oxazolidine</i> |                              |                        |                          |                        |               |                          |       |
| 1                                            | $\text{CHCl}_2$              | H                      | H                        | H                      | H             | H                        | H     |
| 2                                            | $\text{CHCl}_2$              | $\text{CH}_3$          | $\text{CH}_3$            | H                      | H             | H                        | H     |
| 3                                            | $\text{CHCl}_2$              | $\text{CH}_3$          | $\text{CH}_3$            | H                      | H             | $\text{CH}_3$            | H     |
| 4                                            | $\text{CHCl}_2$              | $\text{CH}_3$          | $\text{CH}_3$            | H                      | H             | $n\text{-C}_3\text{H}_7$ | H     |
| 5                                            | $\text{CH}_2\text{Cl}$       | $\text{CH}_3$          | $\text{CH}_3$            | H                      | H             | H                        | H     |
| 6                                            | $\text{CBr}_3$               | $\text{CH}_3$          | $\text{CH}_3$            | H                      | H             | H                        | H     |
| 7                                            | $\text{CH}_2\text{Br}$       | $\text{CH}_3$          | $\text{CH}_3$            | $\text{CH}_3$          | $\text{CH}_3$ | H                        | H     |
| 8                                            | $\text{CHCl}_2$              | $\text{CH}_3$          | $\text{CH}_3$            | $\text{C}_2\text{H}_5$ | H             | H                        | H     |
| 9                                            | $\text{CCl}_3$               | $\text{CH}_3$          | H                        | H                      | H             | $\text{CH}_3$            | H     |
| 10                                           | $\text{CCl}_3$               | $\text{C}_2\text{H}_5$ | H                        | $\text{C}_2\text{H}_5$ | H             | H                        | H     |
| 11                                           | $\text{CHCl}_2$              | $\text{CH}_3$          | $\text{CH}_3$            | $\text{CH}_3$          | $\text{CH}_3$ | H                        | H     |
| 12                                           | $\text{CHCl}_2$              | $\text{CH}_3$          | $t\text{-C}_4\text{H}_9$ | H                      | H             | H                        | H     |
| 13                                           | $\text{CHCl}_2$              | H                      | H                        | $\text{CH}_3$          | $\text{CH}_3$ | H                        | H     |
| 14                                           | $\text{CBr}_3$               | H                      | H                        | $\text{C}_2\text{H}_5$ | H             | H                        | H     |
| 15                                           | $\text{CHCl}_2$              | $\text{CH}_3$          | $i\text{-C}_3\text{H}_7$ | H                      | H             | H                        | H     |
| 16                                           | $\text{CBr}_3$               | $\text{CH}_3$          | $\text{C}_2\text{H}_5$   | H                      | H             | H                        | H     |
| 17                                           | $\text{CBr}_3$               | $\text{C}_2\text{H}_5$ | H                        | H                      | H             | H                        | H     |
| 18                                           | $\text{CH}_3\text{CHBr}$     | $\text{CH}_3$          | $\text{CH}_3$            | H                      | H             | $\text{CH}_3$            | H     |
| 19                                           | $\text{CH}_3\text{CMBBr}$    | $\text{C}_2\text{H}_5$ | H                        | H                      | H             | $\text{CH}_3$            | H     |
| 20                                           | $\text{CH}_2\text{Br}$       | $\text{CH}_3$          | $\text{CH}_3$            | $\text{C}_2\text{H}_5$ | H             | H                        | H     |
| 21                                           | $\text{CH}_2\text{Br}$       | $\text{CH}_3$          | H                        | H                      | H             | H                        | H     |
| 22                                           | $\text{CH}_3(\text{CHBr})_4$ | $\text{CH}_3$          | $\text{CH}_3$            | H                      | H             | H                        | H     |
| 23                                           | $\text{CICH}_2\text{CH}_2$   | $\text{CH}_3$          | $\text{CH}_3$            | H                      | H             | H                        | H     |
| 24                                           | $\text{CH}_2\text{BrCHBr}$   | $\text{CH}_3$          | $t\text{-C}_4\text{H}_9$ | H                      | H             | H                        | H     |

TABELLE I (Fortsetzung)

| Verbin-<br>dung Nr.                         | R                                                 | R <sub>1</sub>                                   | R <sub>2</sub>                  | R <sub>3</sub>                | R <sub>4</sub>     | R <sub>5</sub>                  | R <sub>6</sub> |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------------------|----------------|
| 25                                          | CHBr <sub>2</sub>                                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                    | H                               | H                             | H                  | H                               | H              |
| 26                                          | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CBr               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                    | H                               | H                             | H                  | CH <sub>3</sub>                 | H              |
| 27                                          | CCl <sub>3</sub>                                  | CH <sub>3</sub>                                  | H                               | H                             | H                  | H                               | H              |
| 28                                          | CH <sub>2</sub> BrC(CH <sub>3</sub> )Br           | CH <sub>3</sub>                                  | H                               | H                             | H                  | CH <sub>3</sub>                 | H              |
| 29                                          | CH <sub>2</sub> BrCH <sub>2</sub>                 | CH <sub>3</sub>                                  | CH <sub>3</sub>                 | H                             | H                  | H                               | H              |
| 30                                          | Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub>                                  | CH <sub>3</sub>                 | H                             | H                  | H                               | H              |
| 31                                          | CH <sub>3</sub> CHClCH <sub>2</sub>               | CH <sub>3</sub>                                  | CH <sub>3</sub>                 | H                             | H                  | H                               | H              |
| 32                                          | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CHBr                | CH <sub>3</sub>                                  | CH <sub>3</sub>                 | H                             | H                  | CH <sub>3</sub>                 | H              |
| 33                                          | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> CHBr                | CH <sub>3</sub>                                  | CH <sub>3</sub>                 | H                             | H                  | H                               | H              |
| 34                                          | CH <sub>2</sub> ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                                  | CH <sub>3</sub>                 | H                             | H                  | CH <sub>3</sub>                 | H              |
| 35                                          | CH <sub>2</sub> Br(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> | CH <sub>3</sub>                                  | CH <sub>3</sub>                 | H                             | H                  | CH <sub>3</sub>                 | H              |
| 36                                          | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S                   | H                                                | H                               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H                  | H                               | H              |
| 37                                          | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S                   | CH <sub>3</sub>                                  | H                               | H                             | H                  | CH <sub>3</sub>                 | H              |
| 38                                          | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> S                   | CH <sub>3</sub>                                  | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H                  | H                               | H              |
| 39                                          | i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> S                 | CH <sub>3</sub>                                  | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H                  | H                               | H              |
| 40                                          | CH <sub>3</sub> S                                 | CH <sub>3</sub>                                  | H                               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H                  | H                               | H              |
| 41                                          | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> S                 | CH <sub>3</sub>                                  | H                               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H                  | H                               | H              |
| 42                                          | C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>                    | CH <sub>3</sub>                                  | CH <sub>3</sub>                 | H                             | H                  | H                               | H              |
| 43                                          | CHCl <sub>2</sub>                                 | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                    | H                               | H                             | H                  | H                               | H              |
| 44                                          | CHCl <sub>2</sub>                                 | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub>                 | H                               | H                             | H                  | H                               | H              |
| 45                                          | CH <sub>2</sub> Cl                                | CH <sub>3</sub>                                  | CH <sub>3</sub>                 | H                             | H                  | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H              |
| 46                                          | CHCl <sub>2</sub>                                 | CH <sub>3</sub>                                  | CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> OH | H                               | H              |
| 47                                          | CH <sub>2</sub> Cl                                | n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>                 | H                               | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>    | H                               | H              |
| 48                                          | CH <sub>2</sub> Cl                                | 2,6-Dimethyl-<br>heptyl                          | H                               | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>    | H                               | H              |
| 49                                          | CH <sub>2</sub> Cl                                | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                  | CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>    | H                               | H              |
| 50                                          | CH <sub>2</sub> Cl                                | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                    | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>    | H                               | H              |
| 51                                          | CH <sub>2</sub> Cl                                | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                  | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>    | H                               | H              |
| <i>Aromatisch substituierte Oxazolidine</i> |                                                   |                                                  |                                 |                               |                    |                                 |                |
| 52                                          | CHCl <sub>2</sub>                                 | m-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | H                               | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>    | H                               | H              |
| 53                                          | CCl <sub>3</sub>                                  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | H                               | H                             | H                  | H                               | H              |
| 54                                          | CHBrCH <sub>3</sub>                               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | H                               | H                             | H                  | H                               | H              |
| 55                                          | CCl <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>                 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | H                               | H                             | H                  | H                               | H              |
| 56                                          | CHBr <sub>2</sub>                                 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | H                               | H                             | H                  | H                               | H              |
| 57                                          | CCl=CCl <sub>2</sub>                              | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | H                               | H                             | H                  | H                               | H              |
| 58                                          | CH <sub>2</sub> Cl                                | m-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                | H                               | H                             | H                  | H                               | H              |
| 59                                          | CH <sub>2</sub> Br                                | m-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                | H                               | H                             | H                  | H                               | H              |
| 60                                          | CHCl <sub>2</sub>                                 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | H                               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H                  | H                               | H              |
| 61                                          | CHCl <sub>2</sub>                                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                    | H                               | H                             | H                  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   | H              |

TABELLE I (Fortsetzung).

| Verbin-<br>dung Nr. | R                                   | R <sub>1</sub>                                                                    | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub>                                                              | R <sub>4</sub>  | R <sub>5</sub>                | R <sub>6</sub> |
|---------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------|----------------|
| 62                  | CCl <sub>3</sub>                    | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                     | H               | H                                                                           | H               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | H              |
| 63                  | CHCl <sub>2</sub>                   | CH <sub>3</sub>                                                                   | CH <sub>3</sub> | H                                                                           | H               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | H              |
| 64                  | CH <sub>2</sub> Cl                  | CH <sub>3</sub>                                                                   | CH <sub>3</sub> | H                                                                           | H               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | H              |
| 65                  | CHBrCH <sub>2</sub> Br              | p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                  | H               | H                                                                           | H               | H                             | H              |
| 66                  | CCl <sub>2</sub> CH                 | p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                  | H               | H                                                                           | H               | H                             | H              |
| 67                  | CHCl <sub>2</sub>                   | m-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                 | H               | H                                                                           | H               | H                             | H              |
| 68                  | CCl <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | m-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                 | H               | H                                                                           | H               | H                             | H              |
| 69                  | CH <sub>2</sub> Cl                  |  | H               | H                                                                           | H               | H                             | H              |
| 70                  | CCl <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    |  | H               | H                                                                           | H               | H                             | H              |
| 71                  | CHCl <sub>2</sub>                   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                                     | H               | H                                                                           | H               | CH <sub>3</sub>               | H              |
| 72                  | CH <sub>2</sub> Cl                  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                                     | H               | CH <sub>3</sub>                                                             | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>               | H              |
| 73                  | CHCl <sub>2</sub>                   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                                     | H               | CH <sub>3</sub>                                                             | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>               | H              |
| 74                  | CCl <sub>3</sub>                    | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                                     | H               | CH <sub>3</sub>                                                             | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>               | H              |
| 75                  | CH <sub>2</sub> Cl                  | 3,5-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>                                | H               | H                                                                           | H               | H                             | H              |
| 76                  | CHCl <sub>2</sub>                   | 3,5-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>                                | H               | H                                                                           | H               | H                             | H              |
| 77                  | CCl <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | 3,5-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>                                | H               | H                                                                           | H               | H                             | H              |
| 78                  | CH <sub>2</sub> Cl                  | H                                                                                 | H               | H                                                                           | H               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | H              |
| 79                  | CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> Br | H                                                                                 | H               | H                                                                           | H               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | H              |
| 80                  | CHCl <sub>2</sub>                   | m-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                                | H               | H                                                                           | H               | H                             | H              |
| 81                  | CHCl <sub>2</sub>                   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                                     | H               | CH <sub>3</sub>                                                             | CH <sub>3</sub> | H                             | H              |
| 82                  | CCl <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub>                                                                   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                                             | H               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | H              |
| 83                  | CHBrCH <sub>2</sub> Br              | CH <sub>3</sub>                                                                   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                                             | H               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | H              |
| 84                  | CHCl <sub>2</sub>                   | o-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                                | H               | H                                                                           | H               | H                             | H              |
| 85                  | CH <sub>2</sub> Cl                  | p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                                | H               | H                                                                           | H               | H                             | H              |
| 86                  | CHCl <sub>2</sub>                   | p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                                | H               | H                                                                           | H               | H                             | H              |
| 87                  | CCl=CCl <sub>2</sub>                | p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                                | H               | H                                                                           | H               | H                             | H              |
| 88                  | CHCl <sub>2</sub>                   | CH <sub>3</sub>                                                                   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> OH                                                          | H               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | H              |
| 89                  | CHCl <sub>2</sub>                   | CH <sub>3</sub>                                                                   | CH <sub>3</sub> | $\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{CH}_2\text{OCNHCH}_3 \end{array}$ | H               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | H              |
| 90                  | CHCl <sub>2</sub>                   | CH <sub>3</sub>                                                                   | CH <sub>3</sub> | $\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{CH}_2\text{OCCHCl}_2 \end{array}$ | H               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | H              |

Von den alkylsubstituierten Oxazolidinen sind Verbindungen bevorzugt, worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxyalkyl oder Hydroxyniederalkyl bedeuten.

Entsprechend dem Stand der Technik wurden Oxazolidine im allgemeinen durch Kondensation von Alkanolami-

nen mit einem geeigneten Aldehyd oder Keton in einem Lösungsmittel wie Benzol und nachfolgende Entfernung des bei der Kondensation gebildeten Wassers hergestellt. Ein solches Verfahren ist beispielsweise in der Veröffentlichung von Bergmann et al., JACS 75 (1953) Seite 358 beschrieben. Um zu den N-substituierten Oxazolidinen der eingangs er-

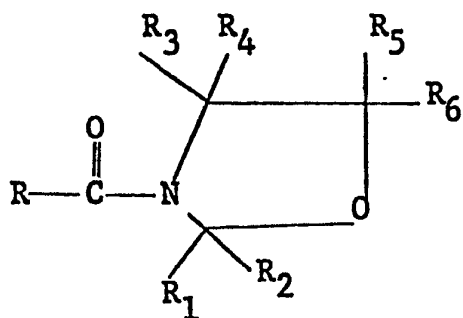
wählten Art zu gelangen, wurde das Kondensationsprodukt mit einem Säurechlorid in Gegenwart eines Chlorwasserstoffakzeptors, wie Triäthylamin, behandelt. Diese Umsetzung wurde unter wasserfreien Bedingungen durchgeführt, nachdem das bei der Kondensation des Alkanolamins mit der Carbonylverbindung gebildete Wasser entfernt worden war. Derartige Verfahren sind beispielsweise in den oben erwähnten belgischen Patentschriften sowie in der USA-Patentschrift Nr. 3 707 541 beschrieben.

Auf diese Weise hergestellte substituierte Oxazolidine waren häufig durch Nebenprodukte verunreinigt, welche allgemein aus der Umsetzung des Säurechlorids mit Nebenprodukten oder von während der Kondensationsstufe gebildeten Zwischenprodukten stammten. Die Entfernung derartiger Nebenprodukte erwies sich häufig als schwierig, was auf ihre Menge oder auf ihr chemisches Verhalten oder auf beides zurückzuführen war. Bei der Herstellung von substituierten Oxazolidinen in kleinen Mengen, z.B. für Laboratoriums- oder Versuchszwecke, konnte das Produkt bei genügender Reinigung in einem im wesentlichen reinen Zustand erhalten werden. Derartige Reinigungsschritte haben jedoch häufig einen erheblichen Materialverlust zur Folge, was sich insbesondere dann störend auswirkt, wenn die Verbindungen in grossen Mengen, z.B. für die kommerzielle Verwendung, hergestellt werden. Darüberhinaus stellt die Eliminierung oder Reduktion derartiger Reinigungsschritte auch in kommerzieller Hinsicht einen Vorteil dar, da auf diese Weise Einsparungen an apparativem Aufwand und/oder Betriebskosten durch den Wegfall der Kosten für Apparaturen und/oder Lösungsmittel möglich sind.

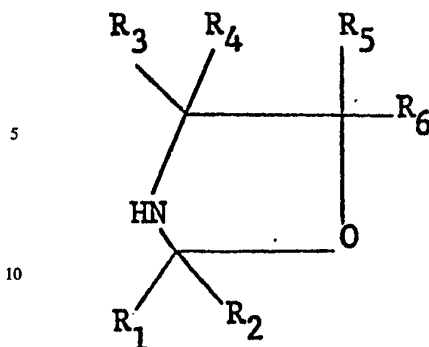
Aufgabe der Erfindung ist es, ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von N-substituierten Oxazolidinen, insbesondere von solchen mit angemessener Reinheit, anzugeben. Weiterhin ist es Aufgabe der Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung von N-substituierten Oxazolidinen anzugeben, bei dem im Vergleich zu älteren Verfahren weniger Reinigungsschritte erforderlich sind.

Ferner ist es Aufgabe der Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung N-substituierter Oxazolidine anzugeben, bei dem die Bildung unerwünschter Nebenprodukte auf ein Minimum herabgesetzt werden kann.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



worin die Symbole R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> die im vorhergehenden genannte Bedeutung haben, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein Oxazolidin der Formel II



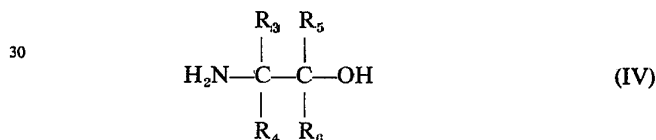
mit einer Verbindung der Formel III



20 worin X Halogen, vorzugsweise Chlor, bedeutet, in Gegenwart von Wasser und einem Halogenwasserstoffakzeptor umgesetzt.

Gemäss einem weiteren erfindungsgemässen Verfahren zur Herstellung der N-substituierten aliphatischen Oxazolidine der Formel I geht man so vor, dass man

a) ein Alkanolamin der Formel IV



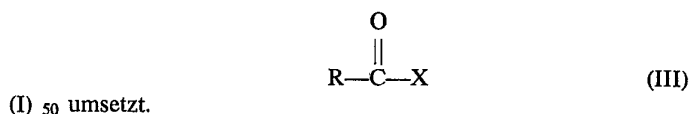
35 mit einer Carbonylverbindung der Formel V



40 kondensiert;

b) das bei der Kondensation gebildete Wasser mit dem erhaltenen Oxazolidin in Kontakt hält; und

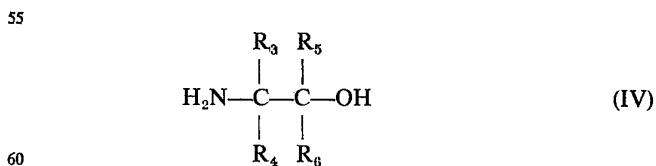
c) das gebildete Oxazolidin in Gegenwart von Wasser und einem Halogenwasserstoffakzeptor mit einer Verbindung der Formel III



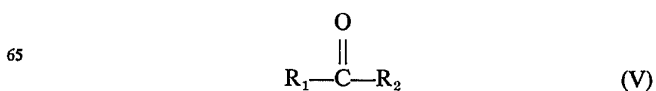
(I) 50 umgesetzt.

Gemäss einem weiteren erfindungsgemässen Verfahren geht man so vor, dass man

a) ein Alkanolamin der Formel IV



mit einer Carbonylverbindung der Formel V



umsetzt;

b) das bei der Kondensation in Stufe a) gebildete Wasser entfernt; und

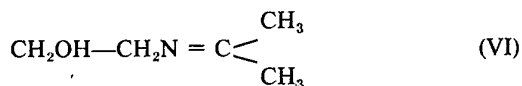
c) das aus Stufe b) erhaltene Oxazolidin mit einer Verbindung der Formel III



in Gegenwart von Wasser und einem Halogenwasserstoffakzeptor umgesetzt.

Diese Variante des erfindungsgemässen Verfahrens wird bei der Herstellung von aromatisch substituierten Oxazolidinen angewendet und kann ausserdem zur Herstellung der aliphatisch substituierten Oxazolidine eingesetzt werden.

Es ist bekannt, dass bei der Kondensation eines Alkanolamins mit einem Aldehyd oder Keton ein Oxazolidin als Reaktionsprodukt erhalten wird. Es wird jedoch allgemein angenommen, dass sich das Oxazolidin mit einer Schiff'schen Base in einem tautomeren Gleichgewicht befindet. So liefert beispielsweise die Reaktion von Äthanolamin mit Aceton in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Benzol ein Gemisch von 2,2-Dimethyloxazolidin und einer Schiff'schen Base der Formel VI



plus Wasser. Längerkettige Alkanolamine, bei denen die Hydroxylgruppe an das der Aminogruppe benachbarte Kohlenstoffatom gebunden ist, reagieren in ähnlicher Weise und liefern Oxazolidine mit verschiedenen Ringsubstituenten. Im allgemeinen sind sowohl das gewünschte Oxazolidin als auch die unerwünschte Schiff'sche Base im Reaktionsgemisch vorhanden. Bei den zum Stand der Technik gehörenden Verfahren wird das Wasser aus dem Reaktionsgemisch durch Strippen oder Destillieren entfernt, wonach die verbleibenden Produkte in einem wasserfreien System mit einem Säurechlorid umgesetzt werden, wobei ein N-substituiertes Oxazolidin und Chlorwasserstoff gebildet wird.

Dabei reagiert jedoch die Schiff'sche Base mit dem Säurechlorid, wodurch unerwünschte Nebenprodukte verschiedener Art entstehen, von denen man annimmt, dass sie in erster Linie Ester sind. Diese müssen von dem erwünschten N-substituierten Oxazolidin abgetrennt werden, falls dieses kommerziell oder anderweitig verwendet werden soll. In vielen Fällen ist eine gute Trennung schwierig zu erreichen; in anderen Fällen kann sie erreicht werden, erfordert jedoch verschiedene Reinigungsstufen.

Es wurde nun gefunden, dass, wenn die Umsetzung des Oxazolidins mit dem Säurechlorid im Gegensatz zu der zum Stand der Technik gehörenden Praxis in Gegenwart von Wasser durchgeführt wird, die Reinheit des erhaltenen substituierten Oxazolidins wesentlich grösser ist und so ein Reinigungsverfahren erlaubt, welches weniger Stufen umfasst als die bisher bekannten Verfahren. Darüberhinaus kann die Ausbeute an erwünschtem Oxazolidin gesteigert werden.

Im allgemeinen wird die Reaktion des Oxazolidins mit dem Säurechlorid in Gegenwart von Wasser und einem Halogenwasserstoffakzeptor wie Natriumhydroxyd durchgeführt. Die Konzentration des Halogenwasserstoffakzeptors beträgt allgemein 5 bis 50%.

Bei einer Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens wird das bei der Kondensation des Alkanolamins mit dem Aldehyd oder Keton gebildete Wasser im Reaktionssystem zurückbehalten und das gesamte Reaktionsgemisch, welches das Oxazolidin und Wasser einschliesst, mit dem

Säurechlorid in Gegenwart eines Halogenwasserstoffakzeptors umgesetzt.

Bei einer anderen Ausführungsform wird das Wasser von den Kondensationsprodukten abgetrennt, jedoch anschliessend wieder in das System in Form einer wässrigen Lösung eines Halogenwasserstoffakzeptors wie Natriumhydroxyd eingeführt.

Bei einer anderen Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens wird dem System vor der Zugabe des Säurechlorids eine wässrige Lauge, welche 5 bis 50% Natriumhydroxyd enthält, hinzugefügt. Die starke Base dient in der nachfolgenden Reaktionsstufe als Halogenwasserstoffakzeptor; es wird jedoch angenommen, dass sie ausserdem eine Erniedrigung des Wasserdampfdruckes über dem Reaktionssystem bewirkt und so die Bildung des Oxazolidins aus dem Diolzwischenprodukt stärker begünstigt als die Bildung der Schiff'schen Base. Wenn die Konzentration des Natriumhydroxyds 20% überschreitet, so wird Natriumchlorid aus dem System ausgefällt, was ein Verdünnen des Reaktionsgemisches vor der Reinigung oder ein Entfernen des Natriumchlorids durch Filtration oder ähnliche Massnahmen notwendig macht.

Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemässen Verfahrens besteht darin, dass es nicht notwendig ist, verhältnismässig teure Chlorwasserstoffakzeptoren wie Triäthylamin zu verwenden, da die Reaktion des Oxazolidins mit dem Säurechlorid in wässriger Lösung durchgeführt wird, obgleich derartige Halogenwasserstoffakzeptoren selbstverständlich auch bei diesem Verfahren eingesetzt werden können. Im allgemeinen werden jedoch weniger teure Substanzen, z.B. eine schwache Natronlauge, oder ein anderes Alkalimetallhydroxyd wie beispielsweise Kaliumhydroxyd (in wässriger Lösung) eingesetzt. Die am meisten gebräuchlichen Chlorwasserstoffakzeptoren sind mit Wasser mischbar oder unter den Reaktionsbedingungen in Wasser löslich; es können jedoch auch mit Wasser nicht mischbare Chlorwasserstoffakzeptoren wie beispielsweise Dimethylanilin verwendet werden. Falls dem Reaktionsgemisch, wie bereits erwähnt, eine wässrige Lauge vor der Zugabe des Säurechlorids hinzugefügt wird, so dient diese Lauge auch als Chlorwasserstoffakzeptor.

Die Umsetzung wird vorzugsweise bei niedrigen Temperaturen, z.B. bei  $-5^\circ\text{C}$  bis  $+5^\circ\text{C}$  durchgeführt. Die Reaktion kann jedoch auch bei etwas höheren Temperaturen, z.B. bei Temperaturen bis zu  $25^\circ\text{C}$ , durchgeführt werden, obwohl bei diesen Temperaturen die Ausbeute an dem gewünschten Produkt etwas geringer ist. Als Alkanolamin kann jedes Niederalkanolamin verwendet werden, welches 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, vorausgesetzt, dass die Hydroxylgruppe und die Aminogruppe an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind. Als Carbylverbindung kann jeder geeignete Aldehyd oder jedes geeignete Keton der Formel  $\text{R}_1\text{COR}_2$ , worin  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  die oben genannte Bedeutung haben, verwendet werden.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung des erfindungsgemässen Verfahrens.

#### Herstellung von 2,2-Dimethyl-3-dichloracetyloxazolidin (Verbindung 2 in der Tabelle)

##### Beispiel 1

(Stand der Technik)

5,1 g 2,2-Dimethyloxazolidin, die in 50 ml Benzol gelöst waren, wurden mit 5,5 g Triäthylamin behandelt und 7,4 g Dichloracetylchlorid tropfenweise unter Rühren und Kühlen in einem Eisbad zugesetzt. Das Gemisch wurde in Wasser gegossen, die Benzollösung abgetrennt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel

unter Vakuum abgedampft. Das Produkt war ein wachsartiger Feststoff, der nach Umkristallisation aus Diäthyläther einen Schmelzpunkt von 113° bis 115°C hatte.

#### Beispiel 2

122 ml (122 g) Äthanolamin, 150 ml Aceton und 600 ml Benzol wurden in ein 2-Liter-Reaktionsgefäß eingebracht. Das Gemisch wurde auf Rückflusstemperatur erhitzt, Wasser entfernt, das Reaktionsgemisch abkühlen gelassen und 200 ml 37%ige NaOH und 175 ml Wasser zugegeben. Das Gemisch wurde bei etwa 5°C gehalten, während 100 ml Dichloracetylchlorid zugesetzt wurden. Das Gemisch liess man 1 Stunde stehen, dann wurden weitere 93 ml Dichloracetylchlorid eingebracht. Der pH-Wert des Gemisches fiel auf unter 13 und 25 ml 20%ige NaOH wurden zugegeben, um den pH-Wert auf 13,8 zu bringen. Das Reaktionsgemisch wurde mit konzentrierter Salzsäure neutralisiert, Benzol abgedampft und das Produkt filtriert und getrocknet. Man erhielt 282 g (66,7% der Theorie) eines Feststoffs vom Schmelzpunkt 117,5° bis 119,5°C.

#### Beispiel 3

122 ml (122 g) Äthanolamin, 150 ml (116 g) Aceton und 600 ml Benzol wurden in ein 2 Liter-Reaktionsgefäß eingebracht. Die Reaktion erfolgte bei einer Temperatur von etwa 33° bis 34°C. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde gerührt, 200 ml 33%ige NaOH zugesetzt, die Temperatur mittels eines Aceton-Eis-Bades auf etwa 5°C gesenkt und das Gemisch weitere 3 Stunden gerührt.

110 ml (168,5 g) Dichloracetylchlorid wurden während einer Stunde, anschliessend 25 ml 83%ige NaOH und eine zweite Portion von 110 ml Dichloracetylchlorid (langsam) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit konzentrierter Salzsäure neutralisiert. Um das gebildete Natriumchlorid zu lösen, wurden 190 ml Wasser zugegeben, Benzol abgedampft, das Produkt filtriert und getrocknet. Man erhielt 347 g (82% d.Th.) Produkt vom Schmelzpunkt 117,5 bis 119°C.

#### Herstellung von 2,2,5-Trimethyl-3-dichloracetyloxazolidin (Verbindung 3 in der Tabelle)

#### Beispiel 4

##### (Stand der Technik)

18 ml einer Benzollösung, die 4,6 g 2,2,5-Trimethyloxazolidin enthielt, wurden zu 25 ml Benzol und 4,5 g Triäthylamin zugegeben. 5,9 g Dichloracetylchlorid wurden tropfenweise unter Rühren und Kühlen in einem Eisbad eingebracht. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Gemisch in Wasser gegossen und die Benzolschicht abgetrennt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Benzol unter Vakuum abgedampft. Die Ausbeute waren 7,7 g eines Öls,  $n_D^{30} = 1,4950$ .

#### Beispiel 5

150 g (162 ml) Isopropanolamin, Dichte 0,961, wurden mit 150 ml (116 g) Aceton und 600 ml Benzol gemischt. Vorhandenes Wasser wurde abgedampft, das Reaktionsgemisch abgekühlt und 200 ml 20%ige NaOH und 175 ml Wasser mit den Produkten gemischt. Darauf wurden 202 ml (310 g) 96%ig reines Dichloracetylchlorid zugegeben. Die Temperatur wurde bei 5°C gehalten. Das Reaktionsprodukt wurde mit konzentrierter Salzsäure neutralisiert, in einen Trenntrichter übergeführt und einmal mit destilliertem Wasser gewaschen. Benzol wurde abgedampft. Man erhielt 343 g 2,2,5-Trimethyl-3-dichloracetyloxazolidin (76% d.Th.), Schmelzpunkt 77° bis 84°C.

#### Beispiel 6

150 g (162 ml) Isopropanolamin, 150 ml (116 g) Aceton und 600 ml Benzol wurden in ein 2-Liter-Reaktionsgefäß eingebracht. Das Ganze wurde auf 40°C erhitzt und 1 Stunde gerührt. Dann wurden 200 ml 33%iges Natriumhydroxyd zugegeben und das erhaltene Gemisch weitere zwei Stunden gerührt. Das Gemisch wurde mit einem Eisbad unter Verwendung von Aceton schnell auf 5°C abgekühlt und 110 ml Dichloracetylchlorid während einer Stunde langsam zugegeben. Das Gemisch liess man weitere 1½ Stunden stehen, dann gab man weitere 110 ml Dichloracetylchlorid während einer weiteren Stunde zusammen mit weiteren 10 ml 33%iger NaOH zu. Der pH-Wert des Reaktionsprodukts betrug 11,1. Die Reaktionsprodukte wurden mit Salzsäure neutralisiert, bis der pH-Wert etwa 3 betrug. Zur Lösung des gebildeten Natriumchlorids wurden 185 ml Wasser zugesetzt. Benzol wurde unter Vakuum abgedampft, das Produkt filtriert, eingedampft und ohne weitere Kristallisation getrocknet. Man erhielt 346,2 g Produkt (77% der Theorie) vom Schmelzpunkt 87° bis 88°C.

#### Herstellung von 2,2-Dimethyl-3-dichloracetyl-5-oxazolidin (Verbindung 63 in der Tabelle)

#### Beispiel 7

##### (Stand der Technik)

100 g 1-Phenyl-2-aminoäthanol wurden in 250 ml Benzol gelöst und 45 g Aceton zugesetzt. Das Gemisch wurde mehrere Stunden bei Rückflusstemperatur erhitzt, während etwa 15 ml Wasser mit einer modifizierten Dean-Stark-Apparatur entfernt wurden. Das Gemisch wurde gekühlt und 75 ml Triäthylamin sowie anschliessend 108 g Dichloracetylchlorid tropfenweise unter Rühren und Kühlen in einem Wasserbad von Raumtemperatur zugegeben. Die Lösung liess man über wasserfreiem Magnesiumsulfat stehen und dampfte das Lösungsmittel unter Vakuum ab. Nach Stehen kristallisierte das dicke Öl, Gewicht 170 g, und wurde mit trockenem Äther verrieben. Es ergab 132 g (63% d.Th.) der gewünschten Verbindung, einen weissen Feststoff vom Schmelzpunkt 99,5 bis 100,5°C.

#### Beispiel 8

1 Liter Benzol, das 531,6 g 1-Phenyl-2-aminoäthanol und 250 g Aceton enthielt, wurde bei Rückflusstemperatur erhitzt und Wasser in einer modifizierten Dean-Stark-Apparatur entfernt. Wenn etwa 70 ml Wasser gesammelt waren, wurde das Gemisch in einem Isopropanol-Trockeneisbad auf 5°C gekühlt, 470 g 50%ige NaOH-Lösung und anschliessend 630 g Dichloracetylchlorid in 500 ml Benzol mit solcher Geschwindigkeit zugesetzt, dass die Temperatur bei 1° bis 3°C gehalten wurde. Nach Beendigung der Zugabe liess man das Gemisch sich auf Zimmertemperatur erwärmen und neutralisierte mit konzentrierter Salzsäure auf pH 3. Zu diesem Zeitpunkt erschien ein Niederschlag, der abfiltriert wurde und 458 g Feststoff vom Schmelzpunkt 103° bis 105°C ergab. Die Benzollösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Benzol abgedampft. Man erhielt 374 g eines Feststoffs vom Schmelzpunkt 81° bis 91°C. Dieser wurde mit Äther verrieben und lieferte einen Feststoff vom Schmelzpunkt 102° bis 103°C. Dieser wurde mit dem ersten Produkt vereinigt, und man erhielt insgesamt 778 g Produkt (70% d.Th.).

Wie aus den Beispielen ersichtlich, erhielt man unter Verwendung jeder Ausführungsform der vorliegenden Erfindung bei der Herstellung von alkylsubstituierten Oxazolidinen ein Produkt höherer Reinheit als beim Arbei-

ten in einem wasserfreien System gemäss den bekannten Verfahren. Bei der Herstellung von 2,2-Dimethyl-3-dichloracetyloxazolidin erhielt man nach Entfernen des Wassers aus dem System und nach seinem Wiedereinführen in Form einer wässrigen Natriumhydroxydlösung (wie im Beispiel 2) ein viel reineres Produkt als gemäss Beispiel 1 (Stand der Technik). Das erfindungsgemäss erhaltene Produkt bedarf keiner Umkristallisation. Wenn das Wasser im System zurückgehalten wird (Beispiel 3), erhält man ein Produkt mit ähnlich verbesserter Reinheit und dazu in höherer Ausbeute.

Ähnliche Ergebnisse werden aus dem Vergleich bei der Herstellung von 2,2,5-Trimethyl-3-dichloracetyloxazolidin

in den Beispielen 4 bis 6 ersichtlich. Beide erfindungsgemässen Verfahren liefern ein kristallines Produkt, während gemäss den bekannten Verfahren ein Öl, ein viel weniger reines Produkt, erhalten wird. Das Zurückhalten des Wassers im System (Beispiel 6) liefert ein Produkt das am reinsten war.

In ähnlicher Weise erhält man bei der Herstellung eines aromatisch substituierten Oxazolidins nach Entfernen des Wassers aus dem System als Hilfsmittel und sein Wiedereinführen als eine Natriumhydroxydlösung eine grössere Ausbeute an reinem Produkt (Beispiel 8) als bei früheren Verfahren (Beispiel 7).