

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 78100686.1

51 Int. Cl. 2: **C 07 D 235/26, C 07 D 263/58,**
C 07 D 277/68

22 Anmeldetag: 17.08.78

30 Priorität: 30.08.77 DE 2738963

71 Anmelder: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT,**
Postfach 80 03 20, D-6230 Frankfurt/Main 80 (DE)

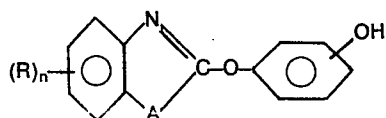
43 Veröffentlichungstag der Anmeldung: 07.03.79
Patentblatt 79/5

72 Erfinder: **Handte, Reinhard, Dr., Breckenheimer**
Strasse 45, D-6238 Hofheim am Taunus (DE)

84 Benannte Vertragsstaaten: **BE CH DE FR GB NL**

54 **Heterocyclische Phenyläther und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie deren Verwendung zur Herstellung von Bioziden.**

57 Heterocyclische Phenyläther der Formel I



in der

R gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe
Halogen, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Alkoxy,
(C₁-C₄)Alkylthio,

A O, S oder N-(C₁-C₄)alkyl und

n 0 bis 3 bedeuten

mit der Einschränkung, dass für n = 0 und A = S die freie
OH-Gruppe nicht in p-Stellung zur Ätherbindung steht, so-
wie ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

EP 0 000 924 A1

- 1 -

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT HOE 77/F 169

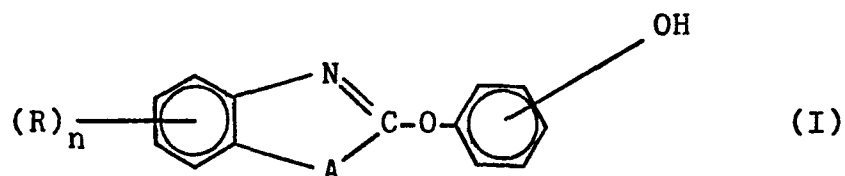
Dr.TG/wö

Heterocyclische Phenyläther und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie deren Verwendung zur Herstellung von Bioziden

Aus J.Che.Soc. 1965, 954-73 ist die Verbindung 4-(Benzthiazolyl-2'-oxo)-phenol und ihre Herstellung aus 2-Chlorbenzthiazol und Hydrochinon in siedendem Aethanol in Gegenwart von metallischem Natrium bekannt. Über eine
 5 praktische Verwendung dieser Verbindung werden dort keine Angaben gemacht.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind heterocyclische Phenyläther der allgemeinen Formel I

10



in der

R gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe Halogen, CF_3 , NO_2 , CN , $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkoxy}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkylthio}$,

5 A O, S oder $\text{N-(C}_1\text{-C}_4\text{)alkyl}$ und

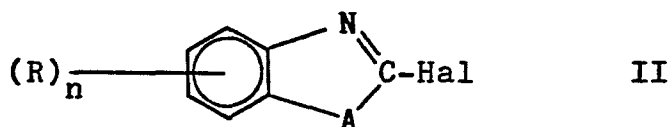
n 0 bis 3 bedeuten

mit der Einschränkung, daß für $n = 0$ und $A = \text{S}$ die freie OH-Gruppe nicht in p-Stellung zur Ätherbindung steht.

- 10 Bevorzugt unter den Verbindungen der Formel I sind solche, in denen $n = 0 - 2$ ist, für $n \neq 0$ insbesondere solche, in denen R Reste aus der Gruppe Halogen, CF_3 , NO_2 , Methyl bedeutet, wobei als Halogen Fluor, Chlor und/oder Brom bevorzugt ist. Ist $A = \text{N-Alkyl}$, so ist N-Methyl
15 bevorzugt.

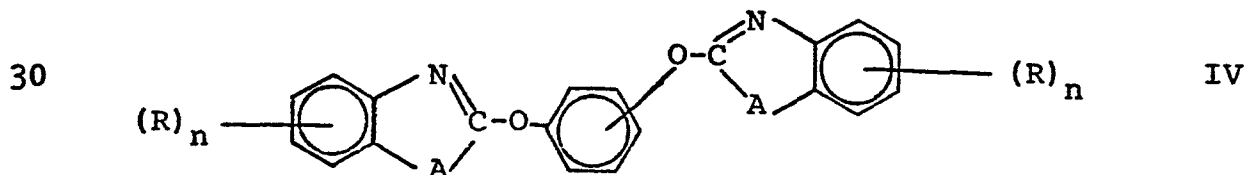
Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel II, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

- 20 a) Verbindungen der Formel II



- 25 in der Hal für Halogen, vorzugsweise Cl oder Br steht, oder

- b) Verbindungen der Formel IV



mit Verbindungen der Formel III



in Gegenwart basischer Verbindungen umgesetzt.

Die Verbindungen der Formel II lassen sich nach bekannten Verfahren z.B. aus den entsprechenden 2-Mercapto- bzw.

2-Oxo-Verbindungen durch Halogenierung oder auch aus den 2-Amino-Verbindungen durch Diazotierung und anschließende

- 5 Sandmeyer-Reaktion herstellen (s. z.B. C.A. 59, 396j; Am. Chem. J. 21 (1899), 111).

Die Verbindungen der Formel IV lassen sich nach dem Verfahren (a) durch Einsatz von 2 Mol oder mehr der

- 10 Verbindung II auf 1 Mol der Verbindung III herstellen.

Als Verbindungen der Formel II sind verwendbar die 2-Halogenverbindungen entsprechend substituierter Benzthiazole, Benzoxazole und 1-Alkyl-benzimidazole. Beispiele hierfür

- 15 sind:

2-Chlor-benzthiazol, -benzoxazol, -1-methyl-benzimidazol, 2-Chlor-6-fluor-benzthiazol, -benzoxazol, 1-methyl-benzimidazol,

- 20 2,6-Dichlor-benzthiazol, -benzoxazol, -1-butyl-benzimidazol, 2,5-Dichlor-benzthiazol, -benzoxazol, -1-methyl-benzimidazol,

2-Chlor-5-methyl-benzthiazol, -benzoxazol, -1-methyl-benzimidazol,

- 25 2-Chlor-6-methyl-benzthiazol, -benzoxazol, -1-methyl-benzimidazol,

2-Chlor-6-äthyl-benzthiazol, -benzoxazol, -1-methyl-benzimidazol,

2-Chlor-6-nitro-benzthiazol, -benzoxazol, -1-methyl-benzimidazol,

- 38 2,5-Dichlor-6-nitro-benzthiazol, -benzoxazol, -1-methyl-benzimidazol,

2-Chlor-5-methoxy-benzthiazol, -benzoxazol, -1-methyl-benzimidazol,

- 35 2-Chlor-6-methoxy-benzthiazol, -benzoxazol, -1-methyl-benzimidazol,

2-Chlor-6-methylthio-benzthiazol, -benzoxazol, -1-methyl-benzimidazol,

- 2,5,6-Trichlor-benzthiazol, -benzoxazol, -1-methyl-benzimidazol,
 2-Chlor-5-brom-benzthiazol, -benzoxazol, -1-methyl-benzimidazol,
 5 2-Chlor-6-brom-benzthiazol, -benzoxazol, -1-methyl-benzimidazol,
 2-Chlor-5,6-dibrom-benzthiazol, -benzoxazol, -1-methylbenzimidazol,
 2-Chlor-5-trifluormethyl-benzthiazol, -benzoxazol, -1-methyl-benzimidazol,
 10 thyl-benzimidazol,
 2-Chlor-6-trifluormethyl-benzthiazol, -benzoxazol, -1-methyl-benzimidazol,
 2-Chlor-6-cyano-benzthiazol, -benzoxazol, -1-methyl-benzimidazol, sowie die entsprechenden 2-Bromderivate.

15

- Die Reaktionstemperaturen liegen zwischen 80° und 250°C, vorzugsweise 90° bis 150°C, gegebenenfalls beim Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels. Bei Temperaturen < 80° entsteht bei der Variante a) in
 20 zunehmendem Maße die Verbindung IV als an sich unerwünschtes Nebenprodukt. Dieses setzt sich jedoch oberhalb 80° mit weiterem III wieder zu I um (siehe Variante b)). Auch kann man die Reaktion bei Temperaturen oberhalb der Siedetemperatur im geschlossenen Gefäß unter Eigendruck
 25 durchführen; dies ist erforderlich, wenn das verwendete Lösungsmittel unterhalb 80° siedet. Man verwendet vorzugsweise polare aprotische Lösungsmittel, z.B. Säureamide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Diäthylacetamid, N-Methylpyrrolidon und Hexamethylphosphorsäuretriamid,
 30 ferner Dimethylsulfoxid; Nitrile wie Acetonitril oder Propionitril, Ketone wie Aceton, Methyläthylketon oder Methylisobutylketon. Aber auch aliphatische Alkohole und aromatische Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder Xylol sind verwendbar.

35

Als basische Verbindungen eignen sich die üblichen organischen und anorganischen Basen wie z.B. tertiäre Amine wie Pyridin, Triäthylamin, Alkoholate wie Na-, K-Methylat,

-Aethylat, -Butylat, insbesondere jedoch anorganische Basen wie Kalium- oder Natriumhydroxid oder die entsprechenden Carbonate. Sie werden mindestens in stöchiometrischen, vorzugsweise jedoch mindestens äquimolaren Mengen bzw.

- 5 einem Überschuß von 10 - 20 % darüber eingesetzt. Größere Überschüsse sind möglich, bieten jedoch keinen Vorteil und führen zu einer erhöhten Salzbelastung.

- Das Molverhältnis der Reaktanten II : III bzw. IV : III
10 läßt sich in weiten Grenzen variieren. So kann die Verbindung III in doppelt molarer Menge oder mehr bezogen auf II eingesetzt werden. Da jedoch die Entfernung von nicht umgesetztem III zusätzliche Operationen erfordert, die auch zu Ausbeuteverlusten führen können, arbeitet man
15 bevorzugt mit etwa äquimolaren Mengen bzw. einem Überschuß von 5 bis 10 % der Verbindung III. Das Arbeiten mit etwa äquimolaren Mengen hat den zusätzlichen Vorteil, daß die Reaktionsprodukte ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet werden können.

20

- Das Herstellungsverfahren (a) wird im allgemeinen so durchgeführt, daß man die Verbindung der Formel III mit der basischen Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel zunächst auf Reaktionstemperatur erwärmt, wobei zumindest
25 teilweise das Salz der Verbindung III gebildet wird. Dann gibt man die Verbindung der Formel II, gegebenenfalls gelöst in dem gleichen Lösungsmittel, zu und rührt so lange bei erhöhter Temperatur, bis die Umsetzung beendet ist. Man kann aber auch zunächst das Salz (Monosalz) der
30 Verbindung III vollständig herstellen und dieses mit II umsetzen. Auch ist die Zugabe der Reaktionspartner in anderer Reihenfolge möglich. Die erforderliche Reaktionszeit hängt von der Reaktionstemperatur, vom Lösungsmittel und vom Verhältnis II : III ab und wird geringer mit
35 wachsender Temperatur und wachsendem Überschuß an III. Gewöhnlich ist die Umsetzung nach 30 Minuten bis 50 Stunden beendet.

Das Herstellungsverfahren (b) wird analog (a) durchgeführt, indem statt einer Verbindung II eine Verbindung der Formel IV eingesetzt wird, die wiederum aus II und III erhalten werden kann. Die verwendeten Basen dienen hier zur Herstellung der Salze der Verbindungen III, die sich ihrerseits mit den Bisäthern der Formel IV zu den Verbindungen (Salzen) der Formel I umsetzen.

Beide Reaktionen werden zweckmäßig unter Schutzgas durchgeführt. Als solche sind verwendbar z.B. N_2 , Ar, CO_2 , bevorzugt ist N_2 .

Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch angesäuert, von gebildetem Salz abfiltriert und - gegebenenfalls nach einer Wasserwäsche - das Lösungsmittel abdestilliert. Bei Arbeiten mit Überschuß an III wird zu seiner Entfernung in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel - beispielsweise in heißem Xylol - aufgenommen und mit wenig heißem Wasser mehrmals gewaschen, die organische Phase getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Andere Aufarbeitungsmethoden sind in den Beispielen beschrieben.

Eine weitere Reinigung der so erhaltenen Verbindungen der Formel I durch Umkristallisieren, Destillieren oder Umfällen ist möglich, doch sind die Produkte vielfach für die Weiterverarbeitung rein genug.

Die Verfahren (a) und (b) lassen sich vorteilhaft auch auf die Umsetzung von 2-Halogen-, insbesondere 2-Chlor-benz-thiazol mit Hydrochinon anwenden.

Die Verbindungen der Formel I sind Vorprodukte für wirksame Biozide, z.B. für Herbizide, insbesondere für solche, wie sie in der deutschen Patentanmeldung P 26 40 730.7 vorgeschlagen werden.

Gemäß dieser Anmeldung erhält man durch Umsetzung mit 2-Halogenpropionsäurederivaten wie Estern und Amiden in an

sich bekannter Weise aus den Verbindungen der Formel I wertvolle Selektivherbizide. Beispielsweise entsteht aus 4-(6'-Chlorbenzthiazolyl-2'-oxy)-phenol und 2-Brompropionsäureäthylester in Gegenwart von Kaliumcarbonat der

- 5 2-[4'-(6"-Chlorbenzthiazolyl-2"-oxy)-phenoxy]-7-propionsäureäthylester.

Gegenstand der Erfindung ist daher auch die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung von Bioziden.

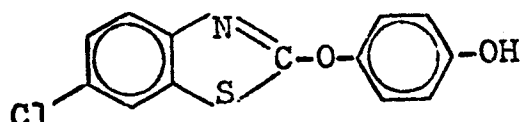
- 10 Die folgenden Beispiele sollen die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erläutert, ohne sie zu beschränken.

15 HERSTELLUNGSBEISPIELE

Beispiel 1:

4-(6'-Chlorbenzthiazolyl-2'-oxy)-phenol

20



25

12,1 g (0,11 Mol) Hydrochinon und 16,6 g (0,12 Mol) Kaliumcarbonat werden in 120 ml Dimethylacetamid 1,5 Stunden unter Stickstoffschutzgas bei 95° - 100°C gerührt. Anschließend werden innerhalb von 30 Minuten 20,4 g (0,1 Mol) 2,6-Dichlorbenzthiazol, gelöst in 50 ml Dimethylacetamid, zugetropft. Nach der Zugabe wird die Temperatur bei 95° - 100°C gehalten und der Reaktionsablauf dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach 6 Stunden Reaktionszeit beträgt der Umsatz ca. 90 - 95 %.

- 35 Zur Vervollständigung der Reaktion wird die Temperatur insgesamt 16 Stunden beibehalten. Man filtriert vom Salzanteil ab und rührt das Filtrat in ca. 500 ml Eiswasser ein. Mit 10 %iger Schwefelsäure wird anschließend auf

pH 2 eingestellt, der helle Niederschlag abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet.

Nach dem Trocknen erhält man 27 g (97,2 % d.Th.) 4-(6'-Chlorbenzthiazolyl-2'-oxy)-phenol vom Fp. 174°C. Um-
 5 kristallisieren aus Xylol ergibt ein Produkt mit Fp. 177° - 178°C.

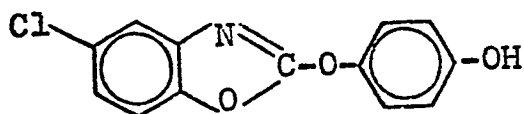
Zu ähnlichen Ergebnissen gelangt man, wenn man bei sonst gleichen Reaktionsbedingungen an Stelle von Dimethylacet-
 10 amid N-Methylpyrrolidon, Methyl-isobutylketon, Acetonitril, Methyl-äthylketon, Aceton oder Äthanol (mit Natriumäthylat anstatt K_2CO_3 als Base) verwendet.

Beispiel 2:

15

4-(5'-Chlorbenzoxazolyl-2'-oxy)-phenol

20



110 g (1 Mol) Hydrochinon und 82,8 g (0,6 Mol) Kaliumcarbonat werden in 600 ml Dimethylformamid 1 1/2 Stunden
 25 unter Stickstoffschutzgas bei 120°C gerührt. Innerhalb von 1 1/2 Stunden werden danach 94 g (0,5 Mol) 2,5-Dichlorbenzoxazol in 150 ml Dimethylformamid, gelöst bei 95°C, zugeotropft. Nach der Zugabe wird die Temperatur beibehalten, 1/2 Stunde nach Zugabe ist die Reaktion
 30 beendet. Dünnschichtchromatographisch ist nur noch 5'-Chlorbenzoxazolyloxy-phenol und Hydrochinon, jedoch kein 2,5-Dichlorbenzoxazol mehr festzustellen. Der Salzanteil wird abfiltriert und das Filtrat in ca. 2 l Eiswasser einge-
 35 rührt. Mit 10 %iger Schwefelsäure wird auf pH 2 eingestellt und der helle Niederschlag abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Nach der Trocknung wird in heißem Xylol aufgenommen und zur Entfernung von überschüssigem Hydrochinon mehrfach mit heißem Wasser

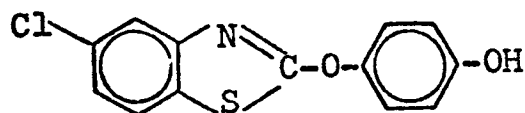
gewaschen. Abkühlen der Xylolphase und Absaugen des Niederschlags liefert 106,8 g (81,7 % d.Th.) 4-(5'-Chlorbenzoxazolyl-2'-oxy)-phenol mit einem Fp. 179,5°-181°C.

5

Beispiel 3:

4-(5'-Chlorbenzthiazolyl-2'-oxy)-phenol

10



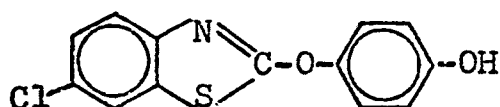
15

22 g (0,2 Mol) Hydrochinon und 16,6 g (0,12 Mol) Kaliumcarbonat werden in 120 ml Dimethylformamid 1 Stunde bei 20 120°C unter Stickstoffschutzgas gerührt. Innerhalb von 1 Stunde werden 20,4 g (0,1 Mol) 2,5-Dichlorbenzthiazol, gelöst in 50 ml Dimethylsulfoxid, zugetropft. Nach der Zugabe wird die Temperatur 2 1/2 Stunden beibehalten. Dünnschichtchromatographisch ist danach nur noch 5'-Chlorbenzthiazolyloxy-phenol und Hydrochinon, jedoch kein 25 2,5-Dichlorbenzthiazol mehr festzustellen. Der Salzanteil wird abfiltriert und das Filtrat in ca. 500 ml Eiswasser eingerührt. Mit 10 %iger Schwefelsäure wird auf pH 2 eingestellt und der helle Niederschlag abgesaugt, mit 30 Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Nach dem Trocknen wird in heißem Xylol aufgenommen und mehrfach mit heißem Wasser zur Entfernung von überschüssigem Hydrochinon gewaschen. Abkühlen der Xylolphase und Absaugen liefert 23 g (82,7 % d.Th.) 4-(5'-Chlorbenzthiazolyl-2'-oxy)-phenol, 35 Fp. 188°-190°C.

Beispiel 4:

4-(6'-Chlorbenzthiazolyl-2'-oxy)-phenol

5

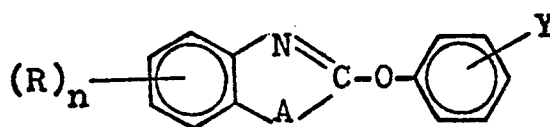


10

12,1 g (0,11 Mol) Hydrochinon und 16,6 g (0,12 Mol)
 Kaliumcarbonat werden in 150 ml Dimethylformamid 1 1/2
 15 Stunden unter Stickstoffschutzgas bei 100°C gerührt.
 Nach der Zugabe von 44,5 g (0,1 Mol) Hydrochinon-1,4-bis-
 6'-chlor-benzthiazolyl-2'-äther wird die Temperatur bei-
 behalten. Die Spaltung des Bisäthers wird dünnschichtchro-
 matographisch verfolgt. Nach 8 Stunden ist die Reaktion
 20 beendet. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch in 500 ml
 Eiswasser eingerührt. Mit 10 %iger Schwefelsäure wird auf
 pH 2 eingestellt und der helle Niederschlag abgesaugt, mit
 Wasser neutral gewaschen und getrocknet.
 Man erhält 50,4 g (91 % d.Th.) 4-(6'-Chlorbenzthiazolyl-2'-
 25 oxy)-phenol mit Fp. 175°C. Umkristallisieren aus Xylol
 ergibt ein Produkt mit Fp. 177° - 178°C.

Gemäß den Verfahrensbeispielen 1 bis 4 erhält man ferner:

5

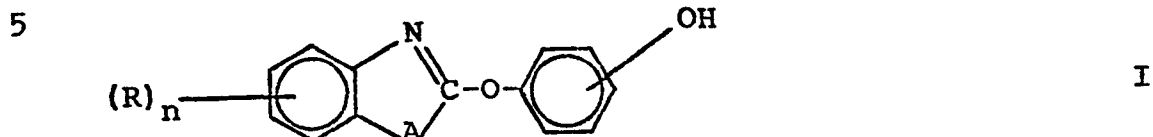


Beispiel		(R) _n	A	Y	Fp.(°C)
Nr.					
10	5	5-CH ₃	S	4-OH	165,5-166
	6	6-CH ₃	S	4-OH	152 -152,5
	7	6-NO ₂	S	4-OH	
	8	6-NO ₂	S	3-OH	172
	9	5-CH ₃ O	S	2-OH	
15	10	H	S	3-OH	146 -147
	11	6-CH ₃ O	S	4-OH	
	12	H	S	2-OH	155
	13	5-Cl	S	3-OH	
	14	5-Cl	S	2-OH	
20	15	6-Cl	S	3-OH	
	16	6-Cl	S	2-OH	
	17	6-NO ₂	S	2-OH	
	18	5-Br	S	3-OH	
	19	6-Br	S	4-OH	
25	20	5-Br	S	4-OH	183,5-184
	21	H	N-CH ₃	4-OH	203
	22	H	O	3-OH	
	23	H	O	4-OH	145 -146
	24	H	O	2-OH	
30	25	H	N-CH ₃	3-OH	209
	26	5-CF ₃	S	4-OH	
	27	5-Cl	O	4-OH	179,5-180
	28	5-Cl	O	3-OH	
	29	5-Cl	O	2-OH	
35	30	6-Cl	O	3-OH	
	31	6-Cl	O	2-OH	
	32	6-Cl	O	4-OH	183,5-184
	33	6-NO ₃	O	4-OH	

5	Beispiel	(R) _n	A	Y	Fp. (°C)
	Nr.				
	34	6-NO ₂	O	3-OH	
	35	H	N-CH ₃	2-OH	199,5
	36	5,6-Di-Cl	S	4-OH	
	37	5-Cl, 6-CH ₃	S	4-OH	149 -150,5
	38	5,6-Di-CH ₃	S	4-OH	171 -171,5
	39	6-C ₂ H ₅ O	S	4-OH	139
	40	7-Cl	S	4-OH	143,5-144

Patentansprüche:

1. Heterocyclische Phenyläther der Formel I



10 in der

R gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe
Halogen, CF_3 , NO_2 , CN , $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkoxy}$,
 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkylthio}$,

A O, S oder $\text{N-(C}_1\text{-C}_4\text{)alkyl}$ und

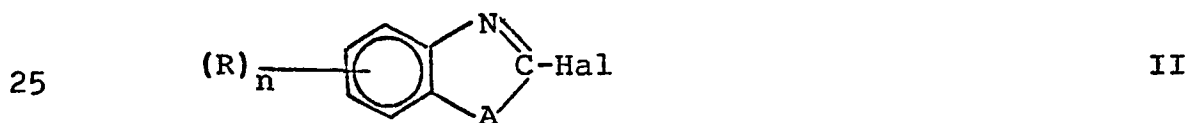
15 n 0 bis 3 bedeuten

mit der Einschränkung, daß für $n = 0$ und $A = \text{S}$ die
freie OH-Gruppe nicht in p-Stellung zur Aetherbindung
steht.

20 2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel

I, dadurch gekennzeichnet, daß man

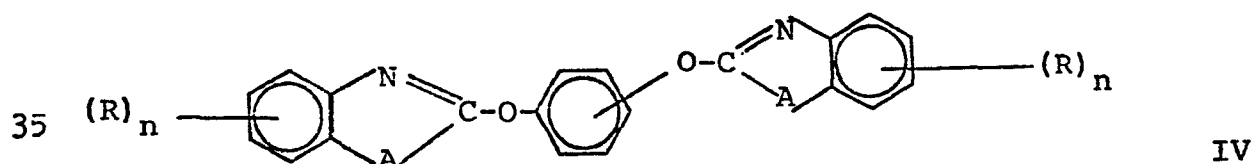
a) Verbindungen der Formel II



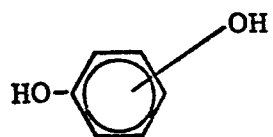
in der Hal für Halogen, vorzugsweise Cl oder Br
steht, oder

30

b) Verbindungen der Formel IV



mit Verbindungen der Formel III



III

5

in Gegenwart basischer Verbindungen umgesetzt.

3. Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung von Bioziden.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
0000924
EP 78 10 0686

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. ²)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY 1965, Seiten 954-973 (In der Anmeldung angeführt) * Seite 960 *	1	C 07 D 235/26 C 07 D 263/58 C 07 D 277/68
A	FR - A - 2 110 400 (COALITE AND CHEMICAL PRODUCTS LTD.) * Ansprüche 1,2,5,7-10,15,16 *	1	
P	NL - A - 77 09744 (HOECHST AG) & FR - A - 2 364 210 & BE - A - 858 618 * Formel IV; Seite 10, Zeilen 26- 29; Seiten 10-11; Beispiel V *	1	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. ²) C 07 D 235/26 C 07 D 263/58 C 07 D 277/68
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patent- familie, übereinstimmendes Dokument
Y	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort Den Haag		Abschlußdatum der Recherche 06-11-1978	Prüfer HENRY