

Herbizide Thienylharnstoffe, II

Peter Stanetty* und Erhard Puschautz

Institut für Organische Chemie, Technische Universität Wien, A-1060 Wien, Austria

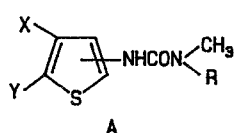
Herbicide Thienylureas, II

Summary. In search of novel biological active thiophene derivatives we recently focused our interest on thienylureas. The present paper deals with substances being in close relation to second generation urea herbicides (C). The main part describes syntheses leading to thiophene carboxylic acids with corresponding substitution patterns. A modified Curtius degradation was used as key step for the formation of the thienylureas.

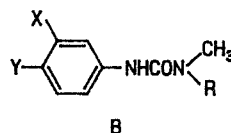
Keywords. Curtius degradation; Herbicides; Thiophenes; Ureas.

Einleitung

Kürzlich haben wir über Arbeiten berichtet [1], deren Ziel die Synthese halogener Thienylharnstoffe (A), die in struktureller Nähe zu den klassischen Harnstoffherbiziden (B) stehen, war.

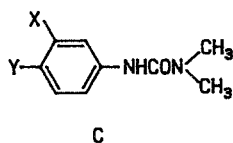


$X, Y = \text{H}, \text{Cl}, \text{Br}$



$R = \text{CH}_3, \text{OCH}_3$

Da einige der synthetisierten Verbindungen in den biologischen Prüfungen recht erhebliche herbizide Potenz aufwiesen, haben wir uns entschlossen, unsere Arbeiten auch auf das Gebiet der selektiven Harnstoffherbizide der neueren Generation (C) auszudehnen. Dabei handelt es sich um Strukturen, bei denen die Halogenatome in den als Totalherbizide wirkenden Harnstoffderivaten B gegen H und/oder Alkyl- bzw. Alkoxygruppen ersetzt wurden. Die wichtigsten Vertreter dieser Gruppe sind in den Formeln C gezeigt.



Chlorotoluron $X = \text{Cl}, Y = \text{CH}_3$

Isoproturon $X = \text{H}, Y = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$

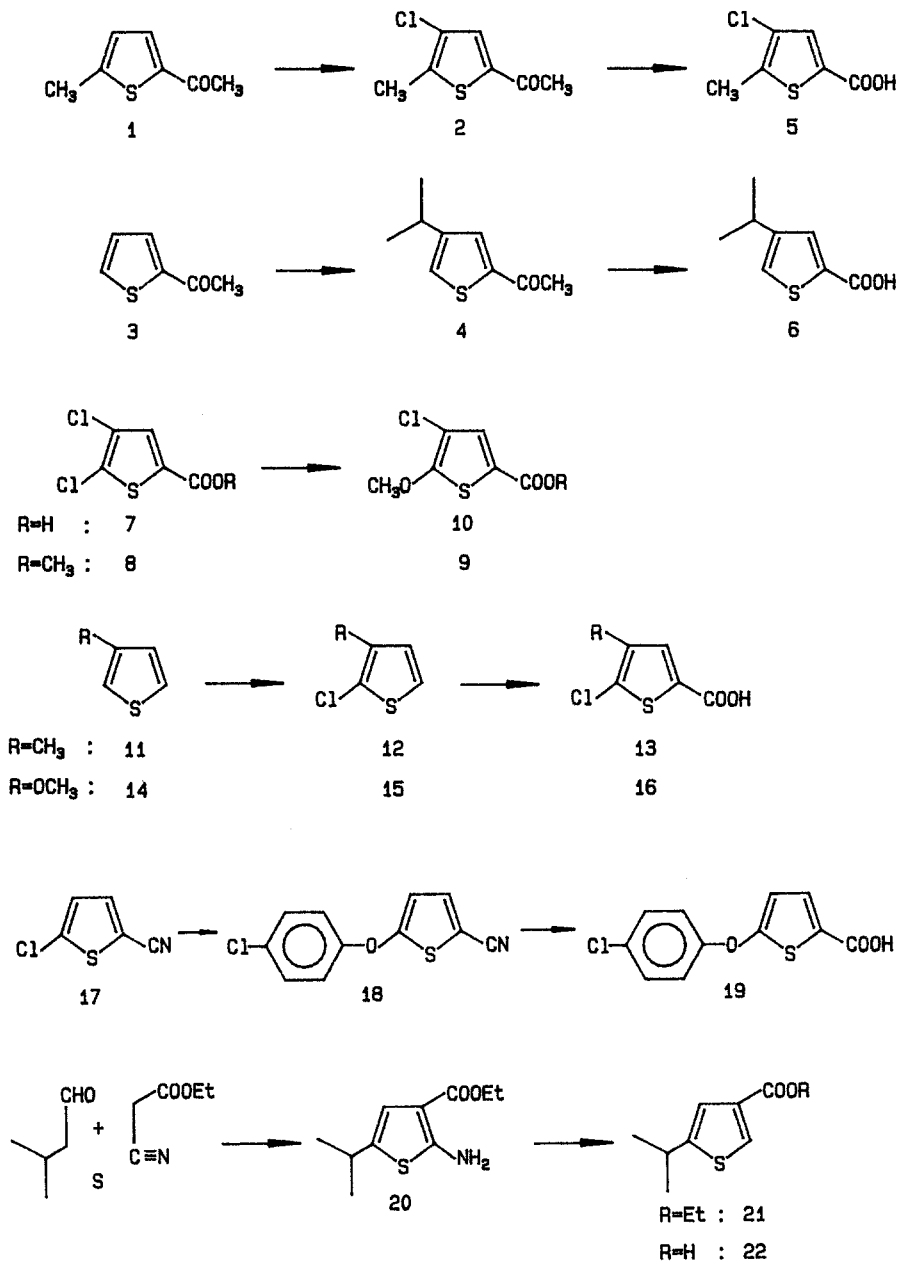
Metoxuron $X = \text{Cl}, Y = \text{OCH}_3$

Chloroxuron $X = \text{H}, Y = \text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$

In der vorliegenden Arbeit wollen wir über die Synthese von Thienylharnstoffen, die sich durch Austausch des Benzolringes gegen Thiophen in den als C angeführten Wirkstoffen ableiten, berichten.

Ergebnisse und Diskussion

Da sich in vorangegangenen Arbeiten [1] der zum Aufbau der Harnstoffstruktur verwendete Curtius-Abbau bestens bewährt hat, lag der Schwerpunkt der Entwicklungsarbeit auf der Synthese der entsprechend substituierten Thiophencarbonsäuren. Eine Übersicht zeigen die Formeln 1—22.



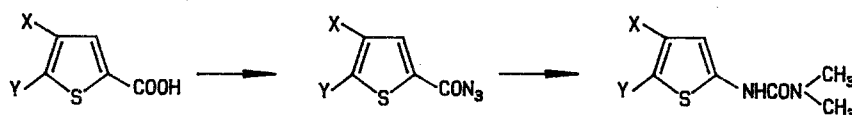
Durch Chlorierung von **1** unter Ausnützung des „swamping catalyst effect“ [2] konnte das 4-Chlor-Produkt **2** erhalten werden. Methodisch ähnlich verlief die Einführung der Isopropylgruppe in die 4-Position von **3**, wobei neben dem 4-Isopropyl-Derivat **4** gaschromatographisch und NMR-spektroskopisch auch 4% des 5-Isomeren nachgewiesen wurden. Die entsprechenden Carbonsäuren **5** und **6** konnten in üblicher Weise durch Haloformabbau von **2** und **4** erhalten werden.

Die 4-Chlor-5-methoxy-thiophen-2-carbonsäure (**10**) wurde durch nucleophilen Austausch des aktivierten Chloratoms des Dichloresters **8** mit Natriummethylat und nachfolgende Hydrolyse des Methoxylesters **9** erhalten. In ähnlicher Weise wurde aus 5-Chlor-thiophen-2-carbonitril (**17**) [3] über **18** die 5-(4-Chlorphenoxy)-thiophen-2-carbonsäure (**19**) aufgebaut.

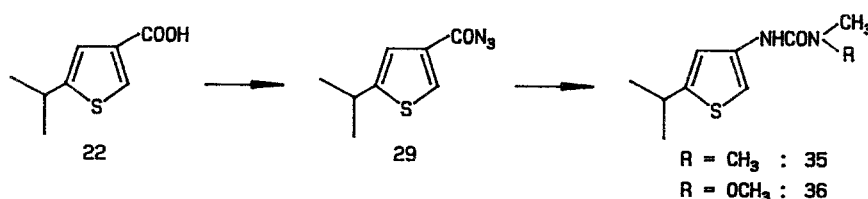
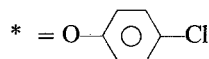
Die zu **5** und **10** isomeren Carbonsäuren **13** [4] und **16** konnten wir durch Lithierung von 2-Chlor-3-methylthiophen [5] bzw. des recht instabilen 2-Chlor-3-methoxy-thiophens (**15**) mit Butyllithium und nachfolgende Umsetzung mit CO₂ erhalten.

Reduktive Desaminierung des nach der Gewalt-Reaktion gut zugänglichen Aminoesters **20** [6] nach der Methode von Cadogan [7] führte zum 5-(1-Methylethyl)-thiophen-3-carbonsäureethylester (**21**), dessen Verseifung die Säure **22** ergab.

Die so erhaltenen Thiophencarbonsäuren wurden in bewährter Weise, durch Umsetzung mit Chlorameisensäureethylester und nachfolgend mit Natriumazid zu den überraschend stabilen Säureaziden umgesetzt. Die daraus durch kontrollierte Zersetzung in trockenem Toluol erhaltenen Isocyanate wurden sofort mit einer wäßrigen Dimethylaminlösung zu den entsprechenden Harnstoffen umgesetzt. Einzig aus dem 5-Chlor-4-methoxy-thiophen-2-carbonsäureazid (**26**) konnte trotz breiter Variation der Reaktionsbedingungen der gewünschte Harnstoff nicht erhalten werden.



	X	Y		X	Y		X	Y
5	Cl	CH ₃	23	Cl	CH ₃	30	Cl	CH ₃
13	CH ₃	Cl	24	CH ₃	Cl	31	CH ₃	Cl
10	Cl	OCH ₃	25	Cl	OCH ₃	32	Cl	OCH ₃
16	OCH ₃	Cl	26	OCH ₃	Cl	33	H	*
19	H	*	27	H	*	34	CH(CH ₃) ₂	H
6	CH(CH ₃) ₂	H	28	CH(CH ₃) ₂	H			



Experimenteller Teil

Schmp.: Heitzschmikroskop nach Kofler, alle Werte sind unkorrigiert. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Jeol FX 90 Q (90 MHz), wenn nicht anders angegeben, CDCl_3 als Lösungsmittel, *TMS* als interner Standard, δ -Werte in ppm. Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien (Leiter: Dr. J. Zak).

Abkürzungen: KGD = durch Kugelrohrdestillation, *DMSO* = *DMSO-d₆*.

1-(4-Chlor-5-methyl-2-thienyl)-ethanon (2)

15.0 g (0.12 mol) **1** [8] wurden in 120 ml trockenem Chloroform gelöst und bei -10°C 43.8 g (0.32 mol) AlCl_3 eingetragen. Nach weiterem Abkühlen auf -20°C wurden 164 ml einer 0.77-molaren Lösung von Chlor in Tetrachlormethan (0.13 mol Chlor) so zugetropft, daß diese Temperatur nicht überschritten wurde. Nach der Hydrolyse mit 1 kg Eis wurden die Phasen getrennt, die wäßrige mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 2 *n* NaOH und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Ausbeute: 18.3 g (98% d. Th.) farblose Nadeln, Schmp.: $40\text{--}41^\circ\text{C}$ (Petrolether). $^1\text{H-NMR}$: 7.45 (s, 1 H, H-3), 2.49 (s, 3 H, CO— CH_3), 2.44 (s, 3 H, *Ar*- CH_3).

1-[4-(1-Methyl-ethyl)-2-thienyl]-ethanon (4)

In eine Lösung von 15.0 g (0.12 mol) **3** in 150 ml trockenem Chloroform wurden 79.0 g (0.59 mol) AlCl_3 so eingetragen, daß die Temperatur -10°C nicht überstieg. Unter den gleichen Bedingungen wurden 16.2 g (0.13 mol) 2-Brompropan zugetropft, wonach die Außenkühlung entfernt und das Reaktionsgemisch, nachdem es Raumtemperatur erreicht hatte, 10 h weitergerührt wurde. Zur Aufarbeitung wurde auf Eis gegossen, die Phasen getrennt, die wäßrige Phase mit Dichlormethan und die vereinigten organischen Phasen mit 2 *n* NaOH und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand über eine Drehbandkolonne fraktioniert. Ausbeute: 11.2 g (56% d. Th.) farbloses Öl, Sdp.: $54\text{--}56^\circ\text{C}/0.03$ Torr, [9]: $73^\circ\text{C}/0.5$ Torr. $^1\text{H-NMR}$: 7.59 (d, 1 H, H-3), 7.25 (dd, 1 H, H-5), 2.96 [dh, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.53 (s, 3 H, CO— CH_3), 1.25 [d, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$].

Haloformabbau der Acetylthiophene zu den Thiophencarbonsäuren

2.4 mol NaOH wurden in 160 ml Wasser gelöst, nach dem Abkühlen mit 600 g Eis versetzt und unter Kühlung bei -10°C so lange Chlorgas eingeleitet, bis die Gewichtszunahme einer Menge von 0.9 mol Chlor entsprach. Die so erhaltene, stark basische Hypochloritlösung wurde auf 50°C erwärmt und 0.2 mol des Ausgangsproduktes (falls bei Raumtemperatur fest: in 200 ml Dioxan gelöst) unter heftigem Rühren rasch zugetropft. Die Temperatur stieg auf ca. 75°C und wurde nach Abklingen der exothermen Reaktion noch eine Stunde dort gehalten. Die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan gewaschen, die organische Phase mit verdünnter NaOH rückgeschüttelt und die vereinigten wäßrigen Phasen mit 0.3 mol NaHSO_3 vom überschüssigen Hypochlorit befreit. Nach Ansäuern mit konzentrierter HCl wurde die organische Säure abgesaugt, mit Wasser neutralgewaschen und getrocknet.

4-Chlor-5-methyl-thiophen-2-carbonsäure (5)

Ausbeute: 25.1 g (71% d. Th.) farbloses Pulver, Schmp.: $190\text{--}192^\circ\text{C}$. $\text{C}_6\text{H}_5\text{ClO}_2\text{S}$ (176.63), gef. C 40.56, H 2.79; ber. C 40.80, H 2.85. $^1\text{H-NMR}$ (*DMSO*): 10.69 (bs, 1 H, COOH), 7.45 (s, 1 H, H-3), 2.42 (s, 3 H, *Ar*- CH_3).

4-(1-Methyl-ethyl)-thiophen-2-carbonsäure (6)

Ausbeute: 21.1 g (62% d. Th.) farbloses Pulver, Schmp.: $85\text{--}87^\circ\text{C}$, [9]: $92\text{--}93^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$: 11.88 (bs, 1 H, COOH), 7.78 (d, 1 H, H-3), 7.27 (dd, 1 H, H-5), 2.97 [dh, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.25 [d, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$].

4,5-Dichlor-thiophen-2-carbonsäuremethylester (8)

10.0 g (0.05 mol) **7** [1] wurden in 100 ml trockenem Methanol, versetzt mit 5 ml konzentrierter H₂SO₄, 18 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Wasser versetzt, mit Ether extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, mit Aktivkohle entfärbt und das Extraktionsmittel abdestilliert. Ausbeute: 8.1 g (74% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp.: 55–56 °C, [11]: 60 °C. ¹H-NMR: 7.51 (s, 1 H, H-3), 3.87 (s, 3 H, OCH₃).

4-Chlor-5-methoxy-thiophen-2-carbonsäuremethylester (9)

7.2 g (0.03 mol) **8** wurden in eine Suspension von 3.0 g (0.06 mol) Natriummethylat in 150 ml trockenem DMF eingebracht und 20 h unter Stickstoff gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen, mit Ether extrahiert, der Extrakt mit Aktivkohle entfärbt, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Ausbeute: 4.0 g (57% d. Th.) hellgelbe Kristalle, Schmp.: 60–63 °C. ¹H-NMR: 7.47 (s, 1 H, H-3), 4.01 (s, 3 H, OCH₃), 3.83 (s, 3 H, COOCH₃).

4-Chlor-5-methoxy-thiophen-2-carbonsäure (10)

3.0 g (0.02 mol) **9** wurden in 50 ml Methanol gelöst, mit 20 ml 2 *n* NaOH versetzt und 8 h gerührt. Das organische Lösungsmittel wurde abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verdünnt, mit Ether gewaschen, mit Aktivkohle entfärbt und unter Eiskühlung mit 2 *n* HCl angesäuert. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 1.4 g (50% d. Th.) farbloses Pulver, Schmp.: 202–205 °C. C₆H₃ClO₃S (192.62), gef. C 36.24, H 2.48; ber. C 37.41, H 2.62. ¹H-NMR (DMSO): 10.19 (bs, 1 H, COOH), 7.40 (s, 1 H, H-3), 4.00 (s, 3 H, OCH₃).

5-Chlor-4-methyl-thiophen-2-carbonsäure (13)

13 wurde aus 2-Chlor-3-methylthiophen **12** [5] nach [4] dargestellt. Schmp.: 198–199 °C ([4]: 199–200 °C). ¹H-NMR (DMSO): 12.19 (bs, 1 H, COOH), 7.45 (s, 1 H, H-3), 2.17 (s, 3 H, *Ar*-CH₃).

2-Chlor-3-methoxy-thiophen (15)

50.0 g (0.44 mol) 3-Methoxythiophen [10] wurden in 250 ml trockenem Chloroform vorgelegt und 59.1 g (0.44 mol) frisch destilliertes Sulfurylchlorid so zugetropft, daß die Temperatur 20 °C nicht überschritt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der dunkle Rückstand über eine 50 cm-Vigreux-Kolonnen im Vakuum fraktioniert. Ausbeute: 34.4 g (53% d. Th.) hellblaues Öl, Sdp.: 76–77 °C/9 Torr, *n*_D²⁰: 1.5531. ¹H-NMR: 6.95 (d, 1 H, H-5), 6.72 (d, 1 H, H-4), 3.85 (s, 3 H, OCH₃).

5-Chlor-4-methoxy-thiophen-2-carbonsäure (16)

15.0 g (0.10 mol) **15** wurden in 200 ml trockenem Ether vorgelegt, auf –20 °C gekühlt, unter Stickstoff 101 ml einer 1-molaren Lösung von *n*-Butyllithium in Ether zugetropft und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Trockeneis gegossen, hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wäßrige mit Ether gewaschen. Die organische Phase wurde mit 2 *n* NaOH rückgeschüttelt, die vereinigten wäßrigen Phasen mit Aktivkohle entfärbt, mit konzentrierter HCl bei 0 °C angesäuert, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 11.6 g (60% d. Th.) farbloses Pulver, Schmp.: 172–173 °C. C₆H₃ClO₃S (192.62), gef. C 37.46, H 2.60; ber. C 37.41, H 2.62. ¹H-NMR (DMSO): 11.05 (bs, 1 H, COOH), 7.62 (s, 1 H, H-3), 3.90 (s, 3 H, OCH₃).

5-(4-Chlor-phenoxy)-thiophen-2-carbonitril (18)

10.0 g (0.07 mol) **17** [3] wurden in 100 ml trockenem DMSO mit 11.6 g (0.07 mol) Natrium-4-chlorphenolat 20 h bei 120–130 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 300 ml 2 *n* NaOH gegossen und mit Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Ausbeute: 11.2 g (69% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp.: 63–64 °C (Methanol).

5-(4-Chlor-phenoxy)-thiophen-2-carbonsäure (19)

10.0 g (0.04 mol) **18** wurden in ein Gemisch aus 900 ml Ethylenglykol und 144 g (3.6 mol) NaOH (gelöst in 150 ml Wasser) eingebracht und 5 h bei 140—145 °C gerührt. Nach Verdünnen mit 1 l Wasser wurde mit konzentrierter HCl angesäuert (pH ≈ 4) und die organische Säure abgesaugt. Die Mutterlauge wurde mit Ether extrahiert, das abgesaugte Produkt in Ether gelöst, die vereinigten organischen Phasen mit 0.5 n HCl gewaschen, die wäßrige Waschphase mit Ether rückgeschüttelt, die vereinigten etherischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Ausbeute: 7.4 g (68% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp.: 154—155 °C (Diisopropylether). ¹H-NMR (DMSO): 7.42 (d, 1 H, Th: H-3), 7.29 (d, 2 H, Bz: H-5, H-3), 7.04 (d, 2 H, Bz: H-2, H-6), 6.42 (d, 1 H, Th: H-4).

2-Amino-5-(1-methyl-ethyl)-3-thiophencarbonsäureethylester (20)

In 70 ml DMF wurden 11.6 g (0.36 mol) Schwefel, 40.9 g (0.36 mol) frisch destillierter Cyanessigsäureethylester und 27 ml Triethylamin vorgelegt. Unter heftigem Rühren wurden 31.7 g (0.37 mol) frisch destilliertes 3-Methylbutanal zugetropft, wobei die Temperatur im Reaktionsgemisch auf 60 °C stieg. Nach 90 min wurden in die Lösung 500 ml Wasser eingerührt, die organische Phase mit Ether abgetrennt, die wäßrige Phase dreimal mit Ether extrahiert, die vereinigten etherischen Phasen über K₂CO₃ getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand im Feinvakuum fraktioniert. Ausbeute: 64.2 g (83% d. Th., [6]: 42% d. Th.), Sdp.: 104—112 °C/0.08 Torr, [6]: 104—110 °C/0.08 Torr. ¹H-NMR: 6.58 (d, 1 H, H-4), 5.86 (bs, 2 H, NH₂), 4.22 (q, 2 H, OCH₂), 2.88 [dh, 1 H, CH(CH₃)₂], 1.31 (t, 3 H, OCH₂CH₃), 1.21 [d, 6 H, CH(CH₃)₂].

5-(1-Methyl-ethyl)-3-thiophencarbonsäureethylester (21)

30.0 g (0.14 mol) **20** wurden in 150 ml THF gelöst und während 90 min in eine siedende Lösung von 30.0 g (0.25 mol) *n*-Pentylnitrit in 150 ml THF getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h unter Rückfluß erhitzt, danach das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand im Feinvakuum fraktioniert. Ausbeute: 12.5 g (44% d. Th.) gelbes Öl, Sdp.: 72—76 °C/0.25 Torr.

5-(1-Methyl-ethyl)-3-thiophencarbonsäure (22)

12.5 g (0.06 mol) **21** wurden in 30 ml Ethanol gelöst, mit 50 ml 2 n NaOH versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde angesäuert, der Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 8.7 g (81% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp.: 75—76 °C (Petrolether). C₈H₁₀O₂S (170.23), gef. C 56.56, H 5.89; ber. C 56.45, H 5.92. ¹H-NMR: 11.55 (bs, 1 H, COOH), 8.02 (d, 1 H, H-2), 7.25 (dd, 1 H, H-4), 3.16 [dh, 1 H, CH(CH₃)₂], 1.34 [d, 6 H, CH(CH₃)₂].

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Thiophencarbonsäureazide

Von der entsprechenden Carbonsäure wurden 0.10 mol in 200 ml trockenem Aceton gelöst und auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren wurden dann 0.12 mol trockenes Triethylamin und 0.15 mol Chlorameisensäureethylester, jeweils in 50 ml trockenem Aceton gelöst, so zugetropft, daß die Temperatur im Reaktionsgemisch 5 °C nicht überschritt. Unter denselben Bedingungen wurden nun 0.17 mol Natriumazid — gelöst in 50 ml Wasser — zugetropft und danach eine Stunde bei 0—10 °C gerührt. Der Feststoff, der sich während der Reaktion gebildet hatte, wurde abgesaugt und das Filtrat auf ein Drittel seines ursprünglichen Volumens eingengt, wobei die Azide entweder kristallin anfielen und abgesaugt wurden oder sich als zweite Phase abschieden und mit Dichlormethan extraktiv gewonnen wurden. Die kristallinen Produkte wurden aus Petrolether umkristallisiert, die flüssigen im Feinvakuum kugelrohrdestilliert.

4-Chlor-5-methyl-thiophen-2-carbonsäureazid (23)

Ausbeute: 14.7 g (73% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp.: 63 °C (Petrolether). C₆H₄ClN₃OS (201.64), gef. C 35.52, H 2.01, N 20.90; ber. C 35.74, H 2.00, N 20.84. ¹H-NMR: 7.56 (s, 1 H, H-3), 2.44 (s, 3 H, Ar-CH₃).

5-Chlor-4-methyl-thiophen-2-carbonsäureazid (24)

Ausbeute: 12.7 g (63% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp.: 55—56 °C (Petrolether). C₆H₄ClN₃OS (201.64), gef. C 35.97, H 2.07, N 19.33; ber. C 35.74, H 2.00, N 20.84. ¹H-NMR: 7.49 (s, 1 H, H-3), 2.18 (s, 3 H, Ar-CH₃).

4-Chlor-5-methoxy-thiophen-2-carbonsäureazid (25)

Ausbeute: 16.9 g (78% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp.: 91—92 °C (Petrolether). C₆H₄ClN₃O₂S (217.64), gef. C 33.99, H 1.80, N 19.51; ber. C 33.11, H 1.85, N 19.30. ¹H-NMR: 7.56 (s, 1 H, H-3), 4.07 (s, 3 H, OCH₃).

5-Chlor-4-methoxy-thiophen-2-carbonsäureazid (26)

Ausbeute: 15.0 g (69% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp.: 101—102 °C (Petrolether). C₆H₄ClN₃O₂S (217.64), gef. C 33.01, H 1.83, N 19.33; ber. C 33.11, H 1.85, N 19.30. ¹H-NMR: 7.49 (s, 1 H, H-3), 3.92 (s, 3 H, OCH₃).

5-(4-Chlor-phenoxy)-thiophen-2-carbonsäureazid (27)

Ausbeute: 16.5 g (59% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp.: 62—63 °C (Petrolether). C₁₁H₆ClN₃O₂S (279.71), gef. C 47.48, H 2.32, N 14.81; ber. C 47.24, H 2.16, N 15.02. ¹H-NMR: 7.61 (d, 1 H, Th: H-3), 7.36 (d, 2 H, Bz: H-3, H-5), 7.10 (d, 2 H, Bz: H-2, H-6), 6.44 (d, 1 H, Th: H-4).

4-(1-Methyl-ethyl)-thiophen-2-carbonsäureazid (28)

Ausbeute: 10.9 g (64% d. Th.) farblose Flüssigkeit, Sdp.: 65 °C/0.05 Torr (KGD). ¹H-NMR: 7.72 (d, 1 H, H-3), 7.27 (dd, 1 H, H-5), 2.95 [dh, 1 H, CH(CH₃)₂], 1.24 [d, 6 H, CH(CH₃)₂].

5-(1-Methyl-ethyl)-thiophen-3-carbonsäureazid (29)

Ausbeute: 11.9 g (61% d. Th.) farblose Flüssigkeit, Sdp.: 65 °C/0.05 Torr (KGD). ¹H-NMR: 7.96 (d, 1 H, H-2), 7.21 (dd, 1 H, H-4), 3.13 [dh, 1 H, CH(CH₃)₂], 1.32 [d, 6 H, CH(CH₃)₂].

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Dimethylharnstoffe

0.05 mol des jeweiligen Carbonsäureazids wurden in 80 ml trockenem Toluol unter Stickstoff 2 h auf ca. 100 °C erhitzt, auf 20 °C gekühlt und mit 0.2 mol Dimethylamin (als 60%ige wäßrige Lösung) versetzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf -10 °C fiel das Produkt rein aus und wurde abgesaugt.

N-(4-Chlor-5-methyl-2-thienyl)-N',N'-dimethylharnstoff (30)

Ausbeute: 9.2 g (84% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp.: 195—196 °C. C₈H₁₁ClN₂OS (218.71), gef. C 44.52, H 5.04, N 12.72; ber. C 43.94, H 5.07, N 12.86. ¹H-NMR: 9.29 (bs, 1 H, NH), 6.37 (s, 1 H, H-3), 2.95 [s, 6 H, N(CH₃)₂], 2.23 (s, 3 H, Ar-CH₃).

N-(5-Chlor-4-methyl-2-thienyl)-N',N'-dimethylharnstoff (31)

Ausbeute: 8.5 g (78% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp.: ab 143 °C Zers. C₈H₁₁ClN₂OS (218.71), gef. C 44.12, H 4.89, N 12.59; ber. C 43.94, H 5.07, N 12.86. ¹H-NMR: 9.47 (bs, 1 H, NH), 6.31 (s, 1 H, H-3), 2.93 [s, 6 H, N(CH₃)₂], 2.05 (s, 3 H, Ar-CH₃).

N-[4-Chlor-5-methoxy-2-thienyl]-*N,N'*-dimethylharnstoff (32)

Ausbeute: 7.1 g (65% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp.: 140—144 °C. C₈H₁₁ClN₂O₂S (234.71), gef. C 40.83, H 4.61, N 11.85; ber. C 40.94, H 4.72, N 11.94. ¹H-NMR: 9.37 (bs, 1 H, NH), 6.18 (s, 1 H, H-3), 3.80 (s, 3 H, OCH₃), 2.89 [s, 6 H, N(CH₃)₂].

N-[5-(4-Chlor-phenoxy)-2-thienyl]-*N,N'*-dimethylharnstoff (33)

Ausbeute: 7.8 g (53% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp.: 190—191 °C (Diisopropylether/Ethanol). C₁₃H₁₃ClN₂O₂S (296.78), gef. C 52.57, H 4.41, N 9.39; ber. C 52.61, H 4.42, N 9.44. ¹H-NMR (DMSO): 9.01 (bs, 1 H, NH), 7.38 (d, 2 H, Bz: H-3, H-5), 7.05 (d, 2 H, Bz: H-2, H-6), 6.42 (d, 1 H, Th: H-3), 6.33 (d, 1 H, Th: H-4), 2.90 [s, 6 H, N(CH₃)₂].

N-[4-(1-Methyl-ethyl)-2-thienyl]-*N,N'*-dimethylharnstoff (34)

Ausbeute: 4.7 g (44% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp.: 92—96 °C. C₁₀H₁₆N₂OS (212.32), gef. C 56.21, H 7.44, N 13.15; ber. C 56.57, H 7.60, N 13.19. ¹H-NMR: 7.03 (bs, 1 H, NH), 6.45 (d, 1 H, H-3), 6.38 (dd, 1 H, H-5), 3.01 [s, 6 H, N(CH₃)₂], 2.82 [dh, 1 H, CH(CH₃)₂], 1.18 [d, 6 H, CH(CH₃)₂].

N-[5-(1-Methyl-ethyl)-3-thienyl]-*N,N'*-dimethylharnstoff (35)

Ausbeute: 8.3 g (78% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp.: 92—93 °C (Diisopropylether). C₁₀H₁₆N₂OS (212.32), gef. C 56.58, H 7.53, N 13.03; ber. C 56.57, H 7.60, N 13.19. ¹H-NMR: 6.97 (d, 1 H, H-2), 6.75 (dd, 1 H, H-4), 6.54 (bs, 1 H, NH), 3.00 [dh, 1 H, CH(CH₃)₂], 2.98 [s, 6 H, N(CH₃)₂], 1.28 [d, 6 H, CH(CH₃)₂].

N-[4-(1-Methyl-ethyl)-2-thienyl]-*N'*-methoxy-*N'*-methylharnstoff (36)

2.3 g (0.01 mol) **29** wurden in 40 ml trockenem Toluol unter Stickstoff 2 h auf ca. 100 °C erhitzt, auf 20 °C gekühlt und mit einer Lösung von 0.05 mol Methoxymethylamin in Toluol versetzt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand aus Diisopropylether umkristallisiert.

Ausbeute: 1.7 g (63% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp.: 38—40 °C (Diisopropylether). C₁₀H₁₆N₂O₂S (228.32), gef. C 52.80, H 7.08, N 12.01; ber. C 52.61, H 7.06, N 12.27. ¹H-NMR: 7.80 (bs, 1 H, NH), 7.08 (d, 1 H, H-2), 6.78 (dd, 1 H, H-4), 3.72 (s, 3 H, NOCH₃), 3.16 (s, 3 H, NCH₃), 3.09 [dh, 1 H, CH(CH₃)₂], 1.29 [d, 6 H, CH(CH₃)₂].

Literatur

- [1] Stanetty P., Puschautz E., Friedbacher G. (1989) Monatsh. Chem. **120**: 53
- [2] Pearson D. E., Hope H. W., Hargrove W. W., Stamper W. E. (1958) J. Org. Chem. **23**: 1412;
Pearson D. E., Stamper W. E., Suthers B. R. (1963) J. Org. Chem. **28**: 3147
- [3] Bercot-Vatteroni M. (1962) Ann. Chim. **7**: 303
- [4] Clarke K., Fox W. R., Scrowston R. M. (1980) J. Chem. Soc. Perkin Trans. I: 1092
- [5] Binder D., Noe C. R.: Eur. Pat. Appl. EP 109 381 (CL CO7D409/12)
- [6] Pedersen E. B., Carlson D. (1977) Tetrahedron **33**: 2089
- [7] Cadogan J. I. G., Molina G. A. (1972) J. Chem. Soc. Perkin Trans.: 541
- [8] Hartough H. D., Kosak A. I. (1947) J. Am. Chem. Soc. **69**: 3093
- [9] Spaeth E. C., Germain C. B. (1955) J. Am. Chem. Soc. **77**: 4066
- [10] Gronowitz S. (1958) Arkiv Kemi **12**: 239
- [11] Profft E., John P. (1962) J. Prakt. Chem. **17**: 165

Eingegangen 26. April 1988. Angenommen 20. Mai 1988