

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

209528
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 05 05 78
(21) [PV 6951-79]
(32) (31) (33) Právo přednosti od 06 05 77
(PD.0012) Austrálie
(40) Zveřejněno 27 02 81
(45) Vydáno 15 05 84

(51) Int. Cl.³
C 07 D 239/24

(72) Autor vynálezu SERBAN ALEXANDER, DONCASTER, WARNER RICHARD BURRIDGE, RINGWOOD a WATSON KEITH GEOFFREY, BOX HILL (Austrálie)

(73) Majitel patentu ICI AUSTRALIA LIMITED, MELBOURNE (Austrálie)

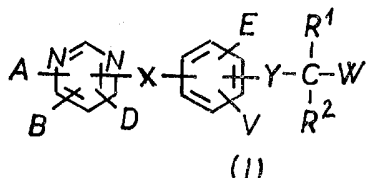
(54) Způsob výroby derivátů (pyrimidyloxy)fenoxyalkankarboxylových kyselin

1

Vynález se týká způsobu výroby derivátů (pyrimidyloxy)fenoxyalkankarboxylových kyselin vykazujících herbicidní vlastnosti.

Bylo zjištěno, že určité nové (pyrimidyloxy)fenoxyalkankarboxylové kyseliny a jejich deriváty vykazují biologickou účinnost, zejména herbicidní.

V souhlase s tím popisuje vynález sloučeniny vzorce I,



ve kterém

A a D nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku nebo atom halogenu,

B představuje atom vodíku, atom halogenu, kyanoskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

2

E a V nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, atom halogenu, nitroskupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R¹ a R² nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

W představuje hydroxymethylovou skupinu nebo zbytek vzorce



kde

G znamená hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou halogenem, kyanoskupinou, fenylovou skupinou nebo alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou fenylovou skupinou, alkenyloxy skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, alkenylthioskupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, alkenyloxy skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, fenoxyskupinu, popřípadě substituovanou nitroskupinou, cyklohexyloxy skupinu, aminoskupinu, popřípadě substituovanou jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny zahrnující alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou

skupinu, popřípadě substituovanou halogenem nebo halogenalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, a thienylmethylovou skupinu, dále znamená morfolinoskupinu nebo zbytek OM, kde M představuje iont alkalického kovu nebo iont kovu alkalické zeminy, a X a Y nezávisle na sobě znamenají vždy kyslík nebo síru,

a jejich optické isomery a soli těchto sloučenin.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 nepředstavují stejné zbytky, jsou opticky aktivní a vynález rovněž zahrnuje individuální stereoisomery takovýchto sloučenin a směsi těchto stereoisomerů, jakož i racemické směsi stereoisomerů.

Výhodnými zbytky ve významu symbolů A, B a D jsou atomy vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylové skupiny s 2 až 6 atomy uhlíku, atomy halogenů, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a halogenalkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku.

Výhodným zbytkem ve významu symbolu R^1 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, výhodným zbytkem ve významu symbolu R^2 je atom vodíku nebo methylová skupina.

S výhodou představuje W zbytek vzorce

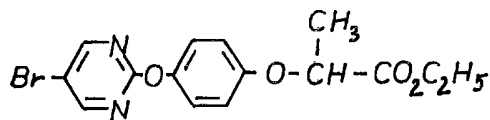


v němž

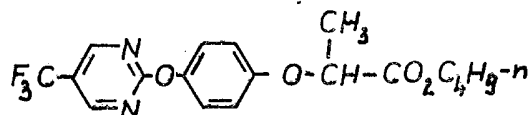
G znamená hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou halogenem nebo alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenyloxyskupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, alkenyloxy skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku nebo cyklohexyloxyskupinu.

Výhodnými zbytky ve významu symbolů X a Y jsou atomy kyslíku.

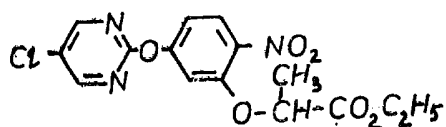
Jako příklady sloučenin podle vynálezu se uvádějí následující sloučeniny:



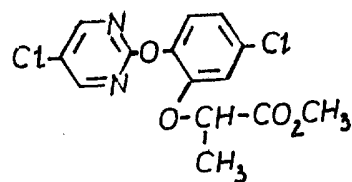
1



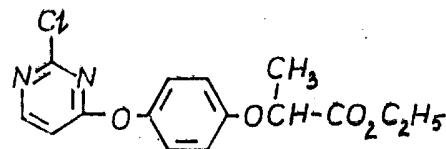
75



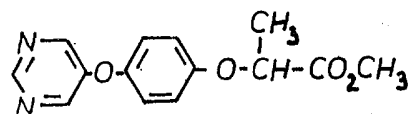
77



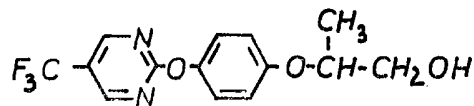
82



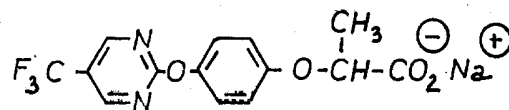
87



93



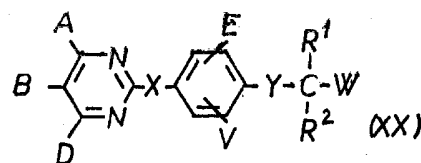
4



10

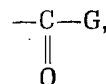
Specifickými příklady sloučenin podle vynálezu jsou:

sloučeniny vzorce XX,



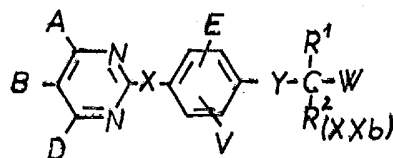
ve kterém

W představuje zbytek vzorce



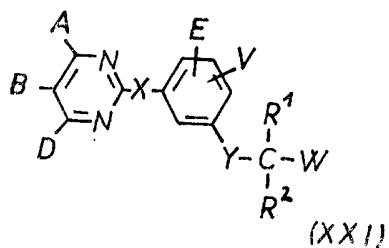
uvedené v tabulce 1,

sloučeniny obecného vzorce XXb,



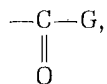
ve kterém

W představuje skupinu CH_2OH ,
uvedené v tabulce 1b,
sloučeniny obecného vzorce XXI,



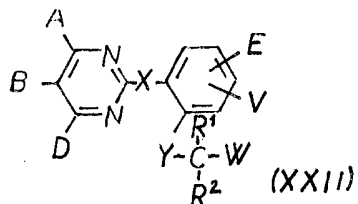
ve kterém

W představuje zbytek vzorce



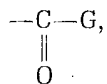
uvedené v tabulce 2,

sloučeniny obecného vzorce XXII,



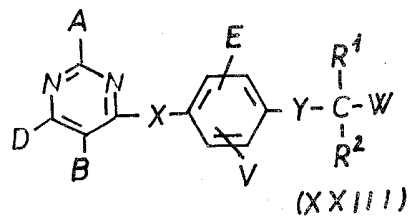
ve kterém

W představuje zbytek vzorce



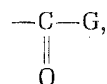
uvedené v tabulce 3,

sloučeniny obecného vzorce XXIII,



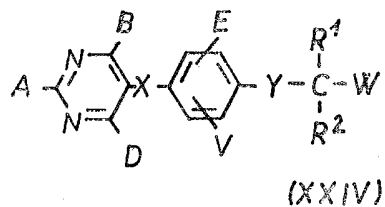
ve kterém

W představuje zbytek vzorce



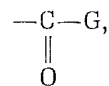
uvedené v tabulce 4,

a sloučeniny obecného vzorce XXIV,



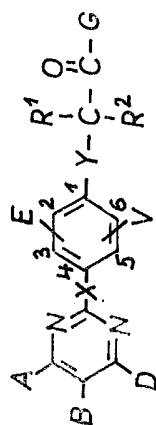
ve kterém

W představuje zbytek vzorce



uvedené v tabulce 5.

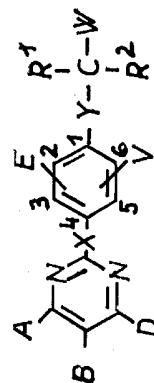
Tabulka 1



sloučenina číslo	A	B	D	E	V	X	Y	R ¹	R ²	G
1	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
3	H	Cl	H	H	H	O	O	H	H	OC ₂ H ₅
11	H	H	H	H	H	O	O	H	H	OC ₂ H ₅
12	H	H	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
13	H	Cl	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
14	H	Cl	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
15	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
16	H	I	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
17	CH ₃	H	CH ₃	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
18	CH ₃	Br	CH ₃	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
19	H	Br	H	3-t-Bu	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
20	CH ₃	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
21	H	Ph	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
22	H	CN	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
23	H	CO ₂ C ₂ H ₅	H	H	H	O	O	CH ₃	CH ₃	OC ₂ H ₅
24	H	Br	H	H	H	O	O	C ₂ H ₅	H	OC ₂ H ₅
25	H	Br	H	H	H	O	O	n-C ₆ H ₁₃	H	OC ₂ H ₅
26	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	CH ₃	OC ₂ H ₅
27	H	Cl	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
28	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
29	H	CH ₃	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
30	H	CH ₃	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
31	CO ₂ Et	Cl	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OH
32	OCH ₃	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
33	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
34	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
35	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
36	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
37	H	I	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₂ CH=CH ₂
38	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₂ C≡CH

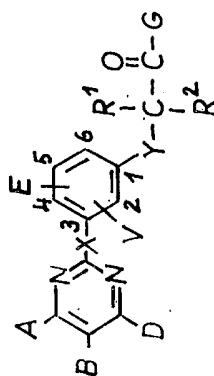
sloučenina číslo	A	B	D	E	V	X	Y	R ¹	R ²	G
71	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
72	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₈ H ₁₇ -n
73	H	CF ₃	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
74	H	CF ₃	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
75	H	CF ₃	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₄ H ₉ -n
97	H	I	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₂ CH=CH ₂
98	H	I	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₃ H ₇ -n
99	H	I	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₄ H ₉ -n
100	H	I	H	H	H	O	O	CH ₃	H	
101	H	C ₂ H ₅	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
102	CCl ₃	H	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
103	H	CF ₃	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₂ CH=CH ₂
104	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	NHC ₆ H ₅ -4-
105	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	-Cl-3-CF ₃
106	H	Br	H	H	H	S	O	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CN
107	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
108	CF ₂ Cl	H	H	H	H	O	O	CH ₃	H	NHC ₆ H ₅ -
109	H	Cl	H	H	5-Cl	O	O	CH ₃	H	-3,5-Cl ₂
110	H	Cl	H	3-Cl	6-Cl	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
111	H	C ₂ Cl ₅	H	2-Cl	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃

Tabulka 1b



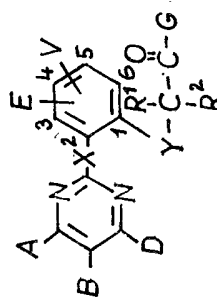
sloučenina číslo	A	B	D	E	V	X	Y	R ¹	R ²	W
114	H	Cl	H	H	H	O	O	CH ₃	H	CH ₂ OH

Tabulka 2



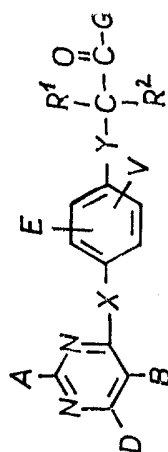
sloučenina číslo	A	B	D	E	V	X	Y	R ¹	R ²	G
76	H	Cl	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
77	H	Cl	H	6-NO ₂	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
78	CH ₃	H	CH ₃	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
79	CH ₃	H	CH ₃	H	H	O	O	H	H	OC ₂ H ₅
113	H	Cl	H	5-Cl	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃

Tabulka 3



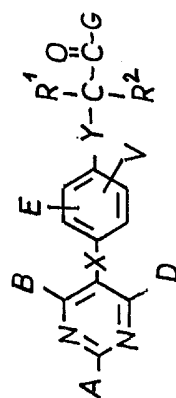
sloučenina číslo	A	B	D	E	V	X	Y	R ¹	R ²	G
80	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
81	H	Cl	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
82	H	Cl	H	5-Cl	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
83	H	Cl	H	5-C ₂ H ₅	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
84	H	Cl	H	4-Cl	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃

Tabulka 4



slouč- nina č.	A	B	D	E	V	X	Y	R ¹	R ²	G
86	CH ₃	H	CH ₃	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
87	Cl	H	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
88	H	H	Cl	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
89	H	H	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
90	Cl	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
92	Cl	H	CH ₃	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃

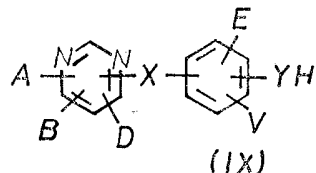
Tabulka 5



slouč- nina č.	A	B	D	E	V	X	Y	R ¹	R ²	G
93	H	H	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I, jakož i jejich optické isomery nebo soli, je možno připravit řadou metod.

V souhlase s vynálezem se sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I vyrábějí tak, že se kondenzuje fenoxi- nebo fenylthio-pyrimidin obecného vzorce IX,



v němž jednotlivé obecné symboly mají shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce X,



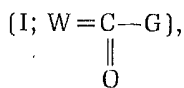
ve kterém

hal znamená chlor, brom nebo jod a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam, v přítomnosti alkalického činidla.

Shora popsaná kondenzace se s výhodou provádí v přítomnosti alkalického činidla a výhodně v přítomnosti rozpouštědla. Mezi vhodná alkalická činidla náleží například hydroxidy a uhličitany alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jako hydroxid sodný, hydroxid draselný, uhličitán sodný a uhličitán draselný. Mezi vhodná rozpouštědla náleží ketony, jako například aceton, methylethylketon a methyl-isobutylketon, a dipolární aprotická rozpouštědla, jako například dimethylformamid, dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, N-methylpyrrolidon, hexamethylfosforamid a sulfonan.

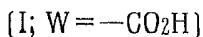
Reakční podmínky potřebné k uskutečnění kondenzační reakce se mění v závislosti na povaze reakčních složek, na použitém alkalickém činidle a na rozpouštědle. Obecně se reakce urychlí zahřevem, přičemž obvykle vyhovuje reakční teplota v rozmezí od 40 °C do 150 °C a reakční doba od 0,5 do 20 hodin. Je-li to žádoucí, lze ovšem použít i vyšší nebo nižší reakční teploty nebo/a kratší nebo delší reakční doby.

Sloučeniny níže uvedeného obecného vzorce Ia



v němž

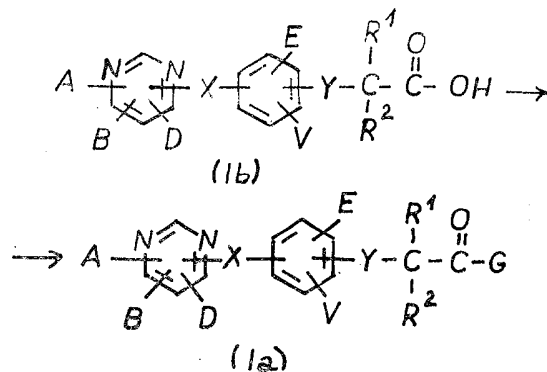
G neznamená hydroxylovou skupinu, je možno připravit z kyseliny obecného vzorce Ib



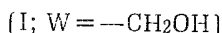
libovolným z obvyklých postupů známých v

daném oboru pro konverze karboxylových kyselin na soli, estery nebo amidy kyselin. Takovýto postup je možno znázornit následujícím reakčním schématem A.

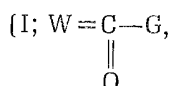
Schéma A



Sloučeniny níže uvedeného obecného vzorce Ic



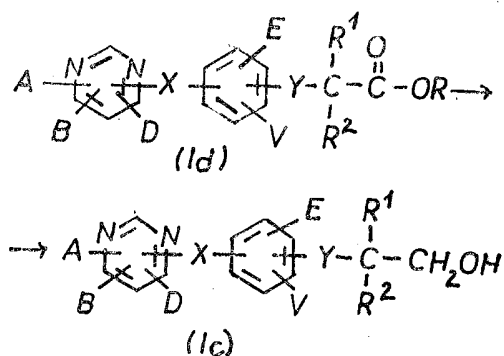
je možno připravit z kyseliny nebo esteru kyseliny obecného vzorce Id



kde

G=OH nebo O-alkyl) libovolnou z obvyklých metod známých v daném oboru pro konverzi kyseliny na ester kyseliny nebo alkoholu (například redukcí lithiualuminiumhydridem). Takovýto postup je možno znázornit následujícím reakčním schématem B.

Schéma B:



Sloučeniny podle vynálezu vykazují herbicidní účinnost proti široké paletě rostlin, a to jak jednoděložných, tak dvojděložných, jsou však nicméně selektivně účinné, takže při jejich aplikaci v určitých užitkových rostlinách, včetně obilovin, a zejména pak dvojděložných užitkových plodin, nedochází relativně k ovlivnění těchto užitkových rostlin při aplikaci těch dávek sloučenin podle vynálezu, které jsou pro jiné druhy rostlin

smrtelné nebo tyto jiné rostliny těžce poškozují.

Popisované sloučeniny jsou účinné jak při přímé aplikaci na rostliny (postemergentní aplikace), tak při aplikaci do půdy před vzejitím rostlin (preemergentní aplikace). Sloučeniny podle vynálezu jsou však obecně účinnější při postemergentní aplikaci na rostliny.

Aplikační dávky sloučenin podle vynálezu závisí na různých faktorech, jako jsou charakter plevelů nebo/a užitkových rostlin, na něž se účinné látky aplikují, a charakter používané sloučeniny. Obecně jsou účelné dávky pohybující se od 0,01 do 20 kg na hektar, s výhodou od 0,1 do 2 kg na hektar. Odborníkům nebude činit potíží zjištění vhodných aplikačních dávek za použití standardních běžných metod bez provádění nějakého rozsáhlejšího experimentálního ověřování.

Sloučeniny č. 1, 14, 15, 16, 28, 67, 73, 74 a 75 z tabulky 1 vykazují zvlášť dobrou selektivitu při hubení plevelů v dvojděložných užitkových rostlinách, jako jsou slunečnice, bavlník, sója, cukrová řepa a podzemnice olejná.

Sloučeniny podle vynálezu je možno k inhibici růstu, těžkému poškození nebo hubení rostlin používat jako takové, s výhodou se však používají ve formě prostředků obsahujících sloučeniny podle vynálezu ve směsi s nosičem tvořeným pevným nebo kapalným ředidlem.

Způsoby přípravy prostředků obsahujících jako účinné látky sloučeniny podle vynálezu, jakož i popis aplikace těchto prostředků a výsledky testů účinnosti jsou uvedeny v našem souvisejícím československém patentním spisu č. 209 527.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Tyto příklady ilustrují i přípravu výchozích látek, potřebných pro práci způsobem podle vynálezu.

Příklad 1

Příprava ethyl-2-[4-(5-brom-2-pyrimidyloxy)fenoxy]propionátu (1)

a) Směs 3,0 g 5-brom-2-chlorpyrimidinu, 2,5 g p-methoxyfenolu, 50 ml methylethylketonu vysušeného nad bezvodým uhličitánem draselným a 2,5 g bezvodého uhličitánu draselného se za míchání 6 hodin vaří pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, k zbytku se přidá voda a vysrážená sloučenina se odfiltruje. K produktu se přidá 5% vodný roztok hydroxidu sodného a směs se cca 30 minut míchá. Pevný materiál po odfiltrování, promytí vodou a překrystalování ze směsi methanolu a vody poskytne 3,4 g 5-brom-2-(4-methoxyfenoxy)pyrimidinu o teplotě tání 92 °C.

b) 2,4 g 5-brom-2-(4-methoxyfenoxy)pyrimidinu se rozpustí v 50 ml methylenchlori-

du, roztok se ochladí na -70 °C a za míchání se k němu přikape 12,7 g bromidu boritého, přičemž teplota roztoku se udržuje na -65 až -75 °C. Po skončení přidávání se reakční směs další hodinu míchá při teplotě -65 až -75 °C, načež se nechá pozvolna ohrát na teplotu místnosti. K směsi se opatrně přidá po malých dávkách voda a methylenchlorid se odstraní zahřevem směsi na vodní lázni. Vodná suspenze se ochladí na teplotu 20 °C, pevný materiál se odfiltruje, promyje se vodou a překrystaluje se ze směsi methanolu a vody. Získá se 2,1 g 4-(5-brom-2-pyrimidyloxy)fenolu o teplotě tání 178 °C.

c) Směs 1,45 g 4-(5-brom-2-pyrimidyloxy)fenolu, 1,1 g ethyl-2-brompropionátu, 20 ml methylethylketonu vysušeného nad bezvodým uhličitánem draselným a 1,0 g bezvodého uhličitánu draselného se za míchání 8 hodin vaří pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, k zbytku se přidá voda, směs se extrahuje methylenchloridem, methylenchloridový extrakt se vysuší bezvodým síranem sodným a methylenchlorid se odpaří za sníženého tlaku. Vyčištěním zbytku sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití chloroformu jako elučního činidla se získá 0,9 g kapalného produktu, tvořeného podle identifikace protonovou magnetickou rezonanční spektroskopií a hmotovou spektrometrií očekávaným ethyl-2-[4-(5-brom-2-pyrimidyloxy)fenoxy]propionátem.

Příklad 2

Postupem popsáním v příkladu 1 pro přípravu sloučeniny č. 1 z tabulky 1 se připraví z odpovídajícího 2-chlorpyrimidinu, p-methoxyfenolu a příslušných alkylesterů 2-bromalkylových kyselin rovněž sloučeniny č. 3, 11, 12, 13, 14, 24, 25, 26, 27, 28, 29 a 32 z tabulky 1 a sloučeniny č. 76, 78 a 79 z tabulky 2. Produkty byly identifikovány protonovou magnetickou rezonanční spektroskopií nebo hmotovou spektrometrií a příslušné charakteristické údaje pro ně jsou uvedeny níže v tabulce 6.

Příklad 3

Příprava ethyl-2-[4-(5-chlor-2-pyrimidylthio)fenoxy]propionátu (42)

a) 30 g 5-chlor-2-methylthio-4-pyrimidin-karboxylové kyseliny se zahřívá na teplotu 180 až 200 °C tak dlouho, až všechen pevný materiál roztaje a skončí vývoj kyslíčnicku uhličitého (5 minut). Zbytek se nechá zchladnout a pak se několikrát promyje chloroformem. Chloroformové promývací kapaliny se zbaví tmavého nerozpustného materiálu filtrací a filtrát se zahustí, čímž se získá 21 g (89 %) 5-chlor-2-methylthioprimidinu jako světle hnědé krystalické pevné látky o teplotě tání 55 °C.

b) K roztoku 19 g 5-chlor-2-methylthiopyrimidinu ve 45 ml kyseliny octové se při teplotě 20 °C přidá 45 ml 30% peroxidu vodíku. Nejprve se vytvoří suspenze, která se po 24 hodinách vyčerpá za vzniku bezbarvého roztoku, z něhož se během 5 dnů vysráží 15 g (67 %) 5-chlor-2-methylsulfonylpyrimidinu ve formě velkých bezbarvých krystalů o teplotě tání 124 °C.

c) K roztoku 6,7 g 5-chlor-2-methylsulfonylpyrimidinu a 5,0 g 4-methoxythiofenolu v 50 ml methylethylketonu se přidá 5,8 g uhlíčitanu draselného a směs se 3 hodiny vaří za míchání pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi chloroform a 5% vodný roztok hydroxidu sodného. Chloroformové extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku, čímž se získá 8,5 gramů 5-chlor-2-[4-methoxyfenylthio]pyrimidinu ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 75 °C.

d) 7,5 g 5-chlor-2-[4-methoxyfenylthio]pyrimidinu se rozpustí v 60 ml methylenchloridu, roztok se ochladí na -78 °C a za míchání a udržování teploty na -65 až -75 °C se k němu přikape 18 g bromidu boritého. Po skončení přidávání se reakční směs ještě další hodinu míchá při teplotě -78 °C, načež se její teplota nechá pozvolna vystoupit na 20 °C. Reakce se přeruší přidáním 50 ml vody, vzniklá suspenze se ochladí a zfiltruje, čímž se získá 5 g 4-[5-chlor-2-pyrimidylthio]fenolu ve formě téměř bezbarvé pevné látky.

e) Směs 2,36 g 4-[5-chlor-2-pyrimidylthio]fenolu, 1,81 g ethyl-2-brompropionátu, 20 ml methylethylketonu a 1,55 g bezvodého uhlíčitanu draselného se 16 hodin vaří za míchání pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi chloroform a vodu. Chloroformová vrstva se vysuší síranem hořečnatým a chloroform se odpaří. Získá se 4,0 g kapalného zbytku, který po chromatografii na 30 g silikagelu za použití chloroformu jako elučního činidla poskytne téměř bezbarvý kapalný produkt, tvořený podle identifikace PMR spektroskopii ethyl-2-[4-[5-chlor-2-pyrimidylthio]fenoxy]propionátem.

Příklad 4

Postupem popsáným v příkladu 3 pro přípravu sloučeniny č. 42 se z příslušného 2-(methylsulfonyl)pyrimidinu, příslušného methoxyfenolu a příslušného esteru bromalkanové kyseliny připraví rovněž sloučeniny č. 33 a 48 z tabulky 1 a sloučeniny č. 82 a 83 z tabulky 3. Produkty byly identifikovány protonovou magnetickou rezonanční spektroskopii (PMR) nebo hmotovou spektrometrií a příslušné charakteristické údaje pro ně jsou uvedeny níže v tabulce 6.

Příklad 5

Příprava ethyl-2-[2-nitro-4-(5-chlorpyrimidyl-2-oxy)fenoxy]propionátu (45)

a) K roztoku 1,4 g 4-[5-chlor-2-pyrimidyl-oxy]fenolu ve 20 ml kyseliny octové se při teplotě 25 °C přidá 0,5 g dýmavé kyseliny dusičné. Po 4 hodinách se směs vylije do vody a extrahuje se dvakrát vždy 100 ml chloroformu. Chloroformové extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se na žlutý pevný zbytek, který se chromatografuje na 40 g silikagelu. Elucí chloroformem se získá 0,9 g 4-[5-chlor-2-pyrimidyl-oxy]-2-nitrofenolu ve formě světle žlutých krystalů.

b) Směs 0,9 g 4-[5-chlor-2-pyrimidyl-oxy]-2-nitrofenolu, 0,7 g ethyl-2-brompropionátu a 0,5 g uhlíčitanu draselného ve 30 ml methylethylketonu se 16 hodin vaří za míchání pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi chloroform a vodu. Chloroformové extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se na bezbarvý pevný zbytek, který po překrystalování z ethanolu poskytne 0,66 g ethyl-2-[2-nitro-4-(5-chlorpyrimidyl-2-oxy)fenoxy]propionátu ve formě bezbarvých jehličkovitých krystalů o teplotě tání 82 °C.

Příklad 6

V zásadě stejným postupem, jaký je popsán v příkladu 5 pro přípravu sloučeniny č. 45, se nitrací 3-[5-chlor-2-pyrimidyl-oxy]fenolu a následující reakcí takto získaného 3-[5-chlor-2-pyrimidyl-oxy]-6-nitrofenolu s ethyl-2-brompropionátem připraví sloučenina č. 77 z tabulky 2.

Příklad 7

Příprava methyl-2-[4-(pyrimidyl-5-oxy)fenoxy]propionátu (93)

a) 22,4 g hydroxidu draselného v peletkách a 50 g roztaveného p-methoxyfenolu se za míchání zahřívá na teplotu v rozmezí 90 až 100 °C až do vzniku čirého roztoku, k němuž se takovou rychlostí, aby se teplota udržela v rozmezí 90 až 100 °C, přidá 120 gramů diethylacetalu chloracetaldehydu. Po dalším patnáctiminutovém míchání se voda z reakční nádoby odstraní ve formě azeotropické směsi s diethylacetalem chloracetaldehydu; voda se od acetalu oddělí a acetal se vrátí do reakční směsi. V azeotropické destilaci se pokračuje tak dlouho, až teplota par vystoupí na 140 až 150 °C, načež se reakční směs ještě 6 hodin vaří pod zpětným chladičem.

K ochlazené reakční směsi se přidá 200 ml vody a výsledná směs se extrahuje dvakrát vždy 200 ml chloroformu. Chloroformové extrakty se promyjí 100 ml 2 N vodného hydroxidu sodného k odstranění nezreagovaných fenolů, chloroformová vrstva se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje

za sníženého tlaku. Surový produkt poskytne destilací za sníženého tlaku jako třetí frakci 45,6 g diethylacetalu p-methoxyfenoxycetaldehydu o teplotě varu 180 až 190 °C/5,9 kPa. Produkt byl charakterizován PMR spektroskopii.

b) K roztoku 18 ml oxychloridu fosforečného se za udržování teploty na 0 °C přikape 20 ml suchého dimethylformamidu, reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a za míchání se k ní přidá 16 g diethylacetalu p-methoxyfenoxycetaldehydu.

Výsledná směs se za míchání opatrně zahřeje na 90 °C, na této teplotě se udržuje 6 hodin, pak se ochladí a pozvolna se vylije na cca 1 kg drceného ledu. Přidáváním pevného uhlíčitanu draselného za míchání se pH roztoku upraví na hodnotu 10, přidá se 500 ml směsi 95 % benzenu a 5 % alkoholu, směs se 2 hodiny zahřívá těsně pod svoji teplotu varu, pak se ochladí, organická vrstva se oddělí a vysuší. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a černý olejovitý zbytek se krystaluje z ethanolu (po vyčechení aktivním uhlím). Získá se 6,4 g produktu, tvořeného podle PMR spektroskopie 2-(p-methoxyfenoxy)-3-(dimethylamino)-akroleinem.

c) 4,1 g kovového sodíku se rozpustí v 90 mililitrech absolutního ethanolu a 18,4 g formamidin-acetátu, a k vzniklému ethanolickému roztoku ethoxidu sodného se přidá 13,0 g 2-(p-methoxyfenoxy)-3-(dimethylamino)akroleinu. Směs se za míchání 40 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se rozmíchá s 200 ml vody a 200 ml chloroformu, chloroformová vrstva se oddělí a chloroform se odpaří za sníženého tlaku. Vyčištěním odparku chromatografií na sloupci silikagelu za použití chloroformu

jako elučního činidla se získá 7,7 g olejovitého produktu, tvořeného podle PMR spektroskopie 5-(p-methoxyfenoxy)pyrimidinem.

d) 7,7 g 5-(p-methoxyfenoxy)pyrimidinu se rozpustí v dichlormethanu a k roztoku se za udržování teploty na -70 až -78 °C přikape 7 ml bromidu boritého. Roztok se za míchání nechá ohřát na teplotu místnosti, pak se nechá přes noc stát, promyje se 100 mililitry studeného nasyceného vodného roztoku kyselého uhlíčitanu sodného, vysuší se, vyčechí se aktivním uhlím a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Ze zbytku se po promytí diethyletherem získá 0,4 g produktu o teplotě tání 158 °C, tvořeného podle PMR spektroskopie 5-(p-hydroxyfenoxy)pyrimidinem.

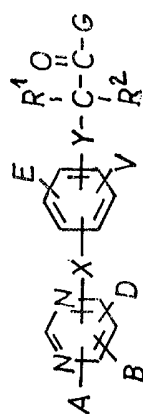
e) Směs 0,4 g 5-(p-hydroxyfenoxy)pyrimidinu, 0,43 g methyl-2-brompropionátu, 0,29 gramu bezvodého uhlíčitanu draselného a 20 ml methylethylketonu se 4 hodiny zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozmíchá s vodou a směs se extrahuje chloroformem. Chloroformové extrakty se vysuší síranem sodným a chloroform se oddestiluje ze sníženého tlaku. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití chloroformu jako elučního činidla. Získá se 0,4 g olejovitého produktu identifikovaného PMR spektroskopii a hmotovou spektrometrií jako methyl-2-[4-(pyrimidyl-5-oxo)fenoxy]propionát.

Příklad 8

U sloučenin, připravených způsobem podle vynálezu byla za účelem identifikace zjištěna hmotová spektra, PMR spektra a případy teploty tání a varů. Tyto údaje jsou shrnuty v níže uvedené tabulce 6.

Tabulka 6

Údaje zjištěné při PMR spektroskopii sloučenin obecného vzorce

chemický posun v δ (ppm)

sloučenina číslo	protony			chemický posun v δ (ppm)		protony skupiny G	teplota tání nebo teplota varu ($^{\circ}\text{C}$)
	pyrimidylového zbytku	protony fenylového zbytku	protony zbytku R ²	protony zbytku R ¹			
A	B	C	D	E	F	G	
11	8,5 (2H, d) 7,0 (1H, d)	7,0 (m)	4,6 (2H, s)		4,25 (2H, q) 1,25 (3H, t)		
12	8,4 (2H, d) 6,8 (1H, d)	6,8 (m)	4,5 (1H, q)	1,4 (3H, d)	4,0 (2H, q)		
1	8,55 (2H, s)	7,0 (m)	4,75 (1H, q)	1,6 (3H, d)	1,0 (3H, t) 4,25 (2H, q) 1,25 (3H, t)		
3	8,75 (2H, s)	7,3 (m)	4,8 (2H, s)		4,4 (2H, q)		
13	8,5 (2H, s)	7,0 (m)	4,7 (1H, q)	1,5 (3H, d)	1,4 (3H, t) 4,2 (2H, q)		
14	8,5 (2H, s)	7,0 (m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	1,2 (3H, t)		
15	8,6 (2H, s)	7,0 (m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	3,8 (3H, s)		
16	8,7 (2H, s)	7,0 (m)	4,7 (1H, q)	1,6 (3H, d)	3,8 (3H, s) 4,2 (2H, q)		
17	6,9 (1H, s)	7,1 (m)	4,9 (1H, q)	1,7 (3H, d)	1,2 (3H, t) 4,3 (2H, q)		
18	—	7,1 (m)	4,9 (1H, q)	1,7 (3H, d)	1,3 (3H, t) 2,5 (6H, s)		
86	6,4 (1H, s)	7,0 (m)	4,8 (1H, q)	1,7 (3H, d)	4,3 (2H, q) 1,3 (3H, t) 2,7 (6H, s) 4,3 (2H, q)		

sloučenina číslo	chemický posun v δ (ppm)					teplota tání nebo teplota varu (°C)
	protony pyrimidylového zbytku	protony fenylového zbytku	protony zbytku R ²	protony zbytku R ¹	protony skupiny G	
A	B	C	D	E	F	G
20	8,5 (1H, s)	7,0 (m)	4,75 (1H, q)	1,6 (3H, d)	4,2 (2H, q) 1,3 (3H, t) 2,6 (3H, s) 4,2 (3H, q) 1,3 (12H, šs) 4,2 (2H, q) 1,3 (3H, t) 8,5 (5H, s)	
19	8,6 (2H, s)	6,5—7,1 (m)	4,7 (1H, q)	1,6 (3H, d)		91
21	8,8 (2H, s)	7,1 (m)	4,7 (1H, q)	1,7 (3H, d)		
22						102
87	6,8 (1H, d) 8,5 (1H, d) 8,6 (1H, s) 6,9 (1H, s) 9,2 (2H, s)	7,1 (m)	4,9 (1H, q)	1,7 (3H, d)	3,9 (3H, s)	90
88		7,0 (m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	3,8 (3H, s)	68
23		7,1 (m)	4,8 (1H, q)	1,7 (3H, d)	4,4 (2H, q) 3,8 (3H, s) 1,4 (3H, t) 4,2 (2H, q) 1,2 (3H, t) 4,3 (2H, q) 4,2 (2H, q) 1,2 (3H, t) 4,2 (2H, t) 0,8—1,8 (7H, m)	81
24	8,6 (2H, s)	7,0 (m)		1,5 (6H, s)		
25	8,6 (2H, s)	7,0 (m)	4,5 (1H, t)	1,0—2,2 (5H, m)		
26	8,6 (2H, s)	7,0 (m)	4,6 (1H, t)	0,9—2,2 (16H, m)		
27	8,5 (2H, s)	7,0 (m)		1,6 (6H, s)		
28	8,6 (2H, s)	7,0 (m)	4,8 (1H, q)	1,7 (3H, d)		
29	8,4 (2H, s)	7,0 (m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)		
30	8,4 (2H, s)	7,0 (m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)		
31	8,6 (1H, s)	7,0 (m)	4,7 (1H, q)	1,6 (3H, d)		
89	a)					

sloučena číslo	chemický posun $\nu \delta$ (ppm)					teplota tání nebo teplota varu (°C)
	protony pyrimidylového zbytku	protony fenylového zbytku	protony zbytku R ²	protony zbytku R ¹	protony skupiny G	
A	B	C	D	E	F	G
90	8,7 (1H, s)	7,1 (m)	4,8 (1H, q)	1,7 (3H, d)	3,8 (3H, s)	108
91						108
32	8,3 (1H, s)	7,0 (m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	4,0 (3H, s)	
					3,7 (3H, s)	
35	8,5 (2H, s)	6,5—7,0 (3H, m)	4,7 (1H, q)	1,6 (3H, d)	4,3 (2H, q)	
					1,3 (3H, t)	
80	8,6 (2H, s)	6,8—7,2 (3H, m)	4,7 (1H, q)	1,4 (3H, d)	3,7 (3H, s)	
36	8,5 (2H, s)	7,0 (m)		1,6 (3H, d)	4,5—5,5 ^{b)} (6H, m)	
37	8,7 (2H, s)	7,0 (m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	3,8 (3H, s)	
38	8,6 (2H, s)	7,0 (m)		1,6 (3H, d)	4,8—5,2 ^{b)} (6H, m)	
					2,5 (1H, m)	
77	8,6 (2H, s)	6,8—8,2 (3H, m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	4,2 (2H, q)	
					1,2 (3H, t)	
41	8,7 (2H, s)	7,0 (m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	3,3 (4H, m)	
					1,2 (6H, m)	
42	8,5 (2H, s)	7,3 (m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	4,3 (2H, q)	
					1,3 (3H, t)	
43	8,6 (2H, s)	7,0 (m)	4,6 (1H, q)	1,5 (9H, šs)		
81	8,5 (2H, s)	6,8—7,3 (3H, m)	4,7 (1H, q)	1,3 (3H, d)	3,7 (3H, s)	82
45						
46	8,6 (2H, s)	7,3 (m)	3,9 (1H, q)	1,5 (3H, d)	3,7 (3H, s)	
82	8,5 (2H, s)	6,8—7,3 (3H, m)	4,7 (1H, q)	1,4 (3H, d)	3,7 (3H, s)	
49	8,5 (2H, s)	7,0 (m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	3,7 (3H, s)	
50	8,7 (2H, s)	6,8—7,3 (3H, m)	4,7 (1H, q)	1,6 (3H, d)	3,8 (3H, s)	
84	8,5 (2H, s)	6,7—7,3 (3H, m)	4,7 (1H, q)	1,4 (3H, d)	3,7 (3H, s)	
52	8,3 (2H, s)	7,0 (m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	8,5 (1H, šs)	

$\left[\begin{array}{l} 4,1 (2H, q) \\ 1,3 (3H, t) \end{array} \right]^c$

sloučenina číslo	chemický posun v δ [ppm]					teplota tání nebo teplota varu [°C]
	A	B	C	D	E	F
		protony pyrimidylového zbytku	protony fenylového zbytku	protony zbytku R ²	protony zbytku R ¹	protony skupiny G
54		8,6 (2H, s)	6,8–7,3 ^{d)} (7H, m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	3,7 (3H, s) 4,8 (2H, m)
55		e)				
56		f)				
57		8,6 (2H, s)	7,1 (m)	5,1 (1H, q)	1,8 (3H, d)	7,8 (4H, d–d)
58		8,6 (2H, s)	7,0 (m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	7,4 (5H, s) 5,2 (2H, s)
59		8,6 (2H, s)	7,0 (m)	4,5–5,3 ^{g)} (6H, m)	1,6 (3H, d)	
60		8,6 (2H, s)	7,0 (m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	7,3 (5H, s) 4,2 (2H, s)
61		8,5 (1H, d)	6,7–7,2 ^{h)} (5H, m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	3,8 (3H, s)
73		8,9 (2H, s)	7,0 (4H, m)	4,8 (1H, q)	1,7 (3H, d)	3,8 (3H, s)
93		8,9 (1H, s)	6,9 (m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	3,8 (3H, s)
92		8,4 (2H, s)				
78						
79						

122

180–200/20 Pa
170–200/53 Pa
200–215/33 Pa

Legenda:

- a) hmotové spektrum: m/e 288 (M^+), 215, 187
- b) zahrnuje proton zbytku R^2
- c) protony ethoxyskupiny na pyrimidylovém kruhu
- d) zahrnuje protony thienylového zbytku
- e) hmotové spektrum: m/e 407 (M^+)
- f) hmotové spektrum: m/e 415 (H^+)
- g) zahrnuje allylové protony
- h) zahrnuje jeden proton pyrimidylového zbytku

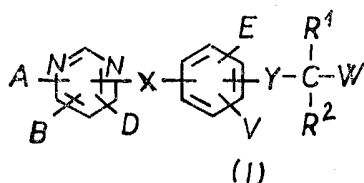
j) zahrnuje protony skupiny
 $3-Cl-C_6H_4-O-$

Významy zkratk u PMR spekter:

s = singlet
 šs = široký singlet
 d = dublet
 d-d = dublet dubletů
 t = triplet
 q = kvartet
 m = multiplet

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů (pyrimidyloxy)-fenoxyalkankarboxylových kyselin obecného vzorce I,



ve kterém

A a D nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku nebo atom halogenu,

B představuje atom vodíku, atom halogenu, kyanoskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

E a V nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, atom halogenu, nitroskupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^1 a R^2 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

W představuje hydroxymethylovou skupinu nebo zbytek vzorce

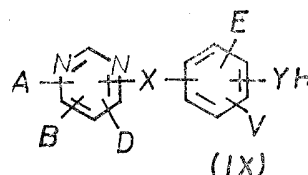


kde

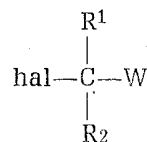
G znamená hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou halogenem, kyanoskupinou, fenylovou skupinou nebo alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou fenylovou skupinou, alkenyloxyskupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, alkenylthioskupinu s 2

až 10 atomy uhlíku, alkenyloxyskupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, fenoxyskupinu, popřípadě substituovanou nitroskupinou, cyklohexyloxyskupinu, aminoskupinu, popř. substituovanou jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny zahrnující alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou halogenem nebo halogenalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku a thienylmethylovou skupinu, dále znamená morfolinoskupinu nebo zbytek OM, kde M představuje iont alkalického kovu nebo iont kovu alkalické zeminy, a

X a Y nezávisle na sobě znamenají vždy kyslík nebo síru, jejich optických isomerů nebo solí, vyznačující se tím, že se kondenzuje fenoxi- nebo fenylthiopyrimidin obecného vzorce IX,



v němž jednotlivé obecné symboly mají shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce X,



ve kterém

hal znamená chlor, brom nebo jod a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam, v přítomnosti alkalického činidla.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používá alkalické činidlo vybrané ze skupiny zahrnující hydroxidy a uhličitany alkalických kovů a kovů alkalických zemín.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se jako alkalické činidlo použije uhličitán draselný.