

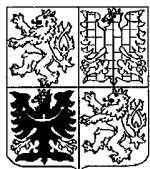
PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 -3507

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22.03.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **25.03.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/9806409**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.03.2001**
(Věstník č. 3/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/02335**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/48851**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 45/65

C 07 C 45/72

C 07 C 49/313

(71) Přihlašovatel:

AVENTIS CROPS SCIENCE S.A., Lyon, FR;

(72) Původce:

Cramp Susan Mary, Ongar, GB;

Geach Neil Jonathan, Ongar, GB;

(74) Zástupce:

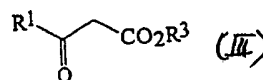
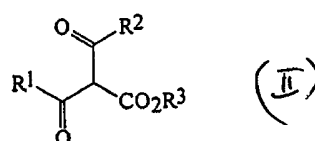
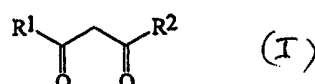
Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob přípravy meziproduktů

(57) Anotace:

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve kterém jedna ze skupin R^1 a R^2 znamená cyklopropylovou skupinu a druhá z těchto skupin znamená fenylovou skupinu substituovanou dvěma nebo třemi skupinami, které jsou stejné nebo odlišné. Způsob zahrnuje hydrolýzu a dekarboxylaci sloučenin obecného vzorce II, ve kterém R^1 a R^2 mají význam uvedený dříve a R^3 znamená C_{1-4} alkyl. Je popsán rovněž způsob přípravy sloučenin obecného vzorce II, jenž zahrnuje acylaci sloučenin III, ve kterém R^1 a R^3 mají dříve uvedené významy se sloučeninou $R^2C(=O)X$, v níž X znamená odlučitelnou skupinu, obecně atom halogenu nebo imidazol-1-ylovou skupinu.



jedna ze skupin R^1 a R^2 znamená cyklopropylovou skupinu a druhá z těchto skupin znamená fenylovou skupinu substituovanou dvěma nebo třemi skupinami, které jsou stejné nebo odlišné a které jsou zvoleny z množiny zahrnující atom halogenu, nitro-skupinu, kyano-skupinu, skupinu $-(CR^4R^5)S(O)_pR^6$, skupinu $-S(O)_pR^6$, alkoxy-skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,

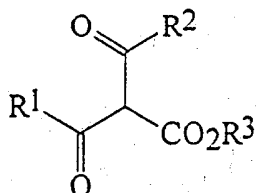
halogenalkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, halogenalkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, 1,2,4-triazol-1-yllovou skupinu a skupinu $-\text{SF}_5$, kde

p znamená 0, 1 nebo 2m

R^4 a R^5 nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy a

R^6 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

jehož podstata spočívá v tom, že zahrnuje hydrolýzu a dekarboxylaci sloučeniny obecného vzorce II



II

ve kterém R^1 a R^2 mají výše uvedené významy a R^3 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy.

Některé sloučeniny obecného vzorce I jsou známými sloučeninami a některé způsoby pro jejich přípravu a konverzi na herbicidní 4-benzoylisoxazolové deriváty byly popsány ve výše uvedených zveřejněných evropských patentových přihláškách.

V obecných vzorcích I a II a v dále uvedených obecných vzorcích mají obecné symboly uvedené v těchto obecných vzorcích následující výhodné významy.

Výhodně je skupina R^1 nebo R^2 , která znamená substituovanou fenylovou skupinu, substituovaná dvěma nebo třemi skupinami zvolenými z množiny zahrnující atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, nitro-skupinu, skupinu $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_p\text{CH}_3$, skupinu $-\text{S}(\text{O})_p\text{CH}_3$, methoxy-skupinu, methylovou skupinu a 1,2,4-triazol-1-yllovou skupinu.

Výhodněji skupina R^1 nebo R^2 , která je substituovanou fenylovou skupinou, obsahuje jako jeden z uvedených substituentů skupinu $2-S(O)_pCH_3$.

Výhodněji je skupina R^1 nebo R^2 , která je substituovanou fenylovou skupinou, zvolena z množiny zahrnující skupinou $2-S(O)_pCH_3-4-CF_3$, skupinou $2-S(O)_pCH_3-3-OCH_3-4-F$, skupinou $2-CH_2S(O)_pCH_3-4-Br$, skupinou $2-(1,2,4-triazol-1-yl)-4-CF_3$ a skupinou $2-NO_2-4-S(O)_pCH_3$ substituované fenylové skupiny.

Nejvýhodněji je skupina R^1 nebo R^2 , která je substituovanou fenylovou skupinou, zvolena z množiny zahrnující skupinou $2-S(O)_pCH_3-4-CF_3$ a skupinou $2-S(O)_pCH_3-3-OCH_3-4-F$ substituované fenylové skupiny.

Výhodně R^3 znamená methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu.

Příprava sloučenin obecného vzorce I ze sloučenin obecného vzorce II může být provedena v polárním nebo nepolárním rozpouštědle (výhodnými rozpouštědly jsou polární rozpouštědla. Výhodně je rozpouštědlem rozpouštědlo mísitelné s vodou. Příklady polárních rozpouštědel zahrnují nitrily, zejména acetonitril, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon a ethery, zejména dioxan a tetrahydrofuran. V případě způsobu (A) je výhodným rozpouštědlem acetonitril. Příklady nepolárních rozpouštědel zahrnují aromatické nebo alifatické uhlovodíky, například toluen a xyleny, nebo aromatické nebo alifatické halogenované uhlovodíky, jako například chlorbenzeny. Přítomnost vody v rozpouštědlovém prostředí je obecně žádoucí. Množství přítomné vody se pohybuje od katalytického množství až do velkého přebytku vody, přičemž voda může být použita jako ko-rozpouštědlo. Objemový poměr rozpouštědlo/voda se výhodně pohybuje od asi 99,9:0,1 do asi 9:1.

Obecně se používá reakční teplota od asi 0 °C do teploty varu rozpouštědla, výhodně od teploty 20 °C do teploty 120 °C a výhodněji od teploty 60 °C do teploty 100 °C.

Obecně se uvedená reakce provádí v přítomnosti silné kyseliny, obvykle minerální kyseliny, například kyseliny sírové nebo výhodně kyseliny chlorovodíkové, nebo organické karboxylové kyseliny, jakou je kyselina trifluoroctová. Množství kyseliny, které je přítomné v reakční směsi, se pohybuje od katalytického množství do velkého přebytku. Obecně katalytické množství poskytuje dobré výsledky.

Jesliže se uvedená reakce provádí za kyselých podmínek a za použití snadno dostupných reakčních složek, mohou být sloučeniny obecného vzorce I vhodně získány ve vysokém výtěžku a za minimální tvorby vedlejších produktů. Uvedená reakce je obzvláště vhodná pro nižší alkylestery obecného vzorce II, zejména alkylestery, ve kterých R³ znamená methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, vzhledem k tomu, že tyto sloučeniny mohou být připraveny ze snadněji dostupnějších nebo méně nákladných výchozích látek.

Předmětem vynálezu je rovněž způsob (B) přípravy sloučeniny obecného vzorce II, jehož podstata spočívá v tom, že zahrnuje acylaci sloučeniny obecného vzorce III



ve kterém R¹ a R² mají výše uvedené významy, se sloučeninou obecného vzorce IV



ve kterém R^2 má výše uvedený význam a X znamená odlučitelnou skupinu, obecně atom halogenu (výhodně atom chloru) nebo imidazol-1-ylovou skupinu.

V obecných vzorcích III a IV mají R^1 a R^2 výhodné významy, které již byly uvedeny jako výhodné v případě obecných vzorců I a II.

V rámci obzvláště výhodné formy provedení způsobu (B) skupina R^1 znamená cyklopropylovou skupinu, skupina R^2 znamená skupinou 2-S(O)_pCH₃-4-CF₃ nebo skupinou 2-S(O)_pCH₃-3-OCH₃-4-F substituovanou fenylovou skupinu a skupina R^3 znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo terc.butylovou skupinu.

Sloučeniny obecného vzorce $R^2C(=O)X$ a jejich prekurzorové karboxylové kyseliny jsou obecně známy v literatuře v případě, že R^2 znamená cyklopropylovou skupinu, přičemž v případě, že R^2 znamená substituovanou fenylovou skupinu, je příprava takových sloučenin obecně popsána v evropských patentových přihláškách, které byly citovány výše a v příslušných publikacích.

Příprava sloučenin obecného vzorce II ze sloučenin obecných vzorců III a IV může být provedena (a) reakcí enolátu kovu sloučeniny obecného vzorce III s acylačním činidlem obecného vzorce IV. Enolátem kovu je výhodně enolát hořčíku a je připraven obecně in situ reakcí sloučeniny obecného vzorce III s alkoxidem hořečnatým, výhodně s methoxidem hořečnatým nebo ethoxidem hořečnatým. V případě, že se použije alkoxid hořečnatý, potom se tento alkoxid použije v ekvimolárním množství.

Reakce sloučenin obecného vzorce III a obecného vzorce IV může být rovněž provedena (b) v přítomnosti halogenidu hořečnatého a báze. Halogenidem hořečnatým je obecně chlorid hořečnatý, bromid hořečnatý nebo jodid hořečnatý (jodid hořečnatý se výhodně připraví in situ za použití chloridu

hořečnatého a jodidu alkalického kovu, výhodně jodidu sodného nebo jodidu draselného).

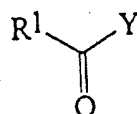
Použitá báze může být zvolena z množiny zahrnující trialkylaminy, jako například triethylamin, a pyridin. Množství použitého halogenidu hořečnatého je obecně rovno 1 ekvivalentu a množství použité báze se obecně pohybuje mezi 1 a 2 ekvivalenty, přičemž je toto množství výhodně rovno 2 ekvivalentům. Tato reakce se obecně provádí při teplotě od 0 °C do teploty 100 °C, výhodně při teplotě od 0 °C do teploty 30 °C.

V případě, že se výše uvedená reakce provádí za použití enolátu hořečnatého, může probíhat vedlejší reakce, při které sloučenina obecného vzorce IV reaguje s alkoxidem, který je přítomen jako součást komplexu enolátu hořečnatého (dokonce po odstranění veškerého alkanolu, který může být přítomen v případě, že je použit jako rozpouštědlo), za vzniku alkanoylesteru obecného vzorce IV. I když tato reakce obvykle nepředstavuje problém, může se uvedená vedlejší reakce v závislosti na použité specifické sloučenině obecného vzorce IV výrazněji prosadit a vést ke snížení výtěžku sloučeniny obecného vzorce II. Eliminování tohoto problému se v podstatě dosáhne v případě, že se použije výše popsany postup s halogenidem hořečnatým a bází.

Vhodná rozpouštědla pro výše uvedený způsob přípravy sloučenin obecného vzorce II zahrnují nitrily, výhodně acetonitril, aromatické uhlovodíky, výhodně toluen, chlorované uhlovodíky, jako například dichlormethan, chlorované aromatické uhlovodíky, jako například chlorbenzen, a ethery, jako například tetrahydrofuran a 1,4-dioxan.

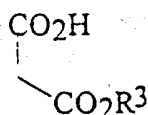
Sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém R^3 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy, jsou novými sloučeninami a jako takové tvoří další předmět vynálezu.

Předmětem vynálezu je také způsob (C) přípravy sloučeniny obecného vzorce III reakcí sloučeniny obecného vzorce V



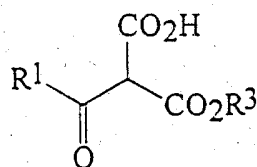
V

ve kterém R^1 má výše uvedený význam a Y znamená odlučitelnou skupinu, například kyano-skupinu nebo výhodně případně substituovanou imidazol-1-ylovou skupinu, se sloučeninou obecného vzorce VI



VI

ve kterém R^3 má výše uvedený význam, přičemž se mechanismem dekarboxylace meziprojektu obecného vzorce VII



VII

ve kterém R^1 a R^3 mají výše uvedené významy, získá sloučenina obecného vzorce III. Meziprojekt obecného vzorce VII se obecně neizoluje a dekarboxyluje se in situ v přítomnosti kyseliny.

V obecných vzorcích V, VI a VII má R^1 výhodné významy, které již byly označeny za výhodné v souvislosti s obecnými vzorci I a II.

Imidazol-1-ylová skupina Y je případně substituovaná jedním až třemi substituenty (obvykle jedním nebo dvěma substituenty) zvolenými z množiny zahrnující alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, halogenalkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy a atom halogenu. Výhodně Y znamená imidazol-1-ylovou skupinu.

Výhodněji R^1 znamená cyklopropylovou skupinu nebo je zvolen z množiny zahrnující 2-S(O)_pCH₃-4-CF₃-fenylovou skupinu a 2-S(O)_pCH₃-3-OCH₃-4-F-fenylovou skupinu.

Nejvýhodněji R^1 znamená cyklopropylovou skupinu.

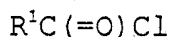
Výhodně R^3 znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo terc.butylovou skupinu.

Příprava sloučenin obecného vzorce VII ze sloučenin obecných vzorců V a VI může být provedena (a) reakcí kovového komplexu sloučeniny obecného vzorce VI se sloučeninou obecného vzorce V. Tato reakce se obecně provádí za podmínek, které byly popsány výše pro reakci sloučenin obecných vzorců III a IV.

Reakce sloučenin obecných vzorců V a VI může být rovněž provedena (b) v přítomnosti halogenidu hořečnatého a báze, obecně za podmínek, které již byly popsány výše pro reakci sloučenin obecných vzorců III a IV.

Rozpouštědla vhodná pro výše uvedený způsob přípravy sloučenin obecného vzorce III zahrnují rozpouštědla popsaná výše pro přípravu sloučenin obecného vzorce II. Obzvláště výhodnými rozpouštědly pro způsob C jsou acetonitril nebo tetrahydrofuran.

Sloučeniny obecného vzorce V mohou být případně vytvořeny in situ reakcí sloučeniny obecného vzorce VIII

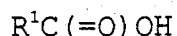


VIII

s 1H-imidazolem případně substituovaným jedním až třemi substituenty (obvykle jedním až dvěma substituenty) zvolenými z množiny zahrnující alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, halogenalkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy a atom halogenu. Výhodně je 1H-imidazolová

sloučenina nesubstituovaná. Obecně se při uvedené reakci použijí 2 ekvivalenty případně substituovaného 1H-imidazolu, přičemž se tato reakce provádí v inertním rozpouštědle, kterým je například acetonitril nebo tetrahydrofuran, při teplotě -20 až 60 °C.

Alternativně může být sloučenina obecného vzorce V vytvořena in situ reakcí sloučeniny obecného vzorce VIIIA



VIIIA

s případně substituovaným 1,1'-karbonyldiimidazolovým derivátem (kterým je výhodně 1,1'-karbonyldiimidazol).

Obecně se použijí ekvimolární množství sloučenin V:VI.

Meziprodukty obecného vzorce VII, které jsou beta-ketokyselinami, se dekarboxylují, obvykle in situ v přítomnosti silné kyseliny, obecně minerální kyseliny, výhodně kyseliny chlorovodíkové, a obecně při teplotě od 0 °C do 60 °C k získání sloučenin obecného vzorce III.

Způsob (C) přípravy sloučenin obecného vzorce III je obzvláště použitelný pro přípravu sloučenin, ve kterých R^1 znamená cyklopropylovou skupinu, a je výhodnější než ostatní známé způsoby, mezi které patří například způsoby zahrnující acylaci drahé Meldrumovy kyseliny (2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion) a následnou alkoholýzu a dekarboxylaci, popsanou ve zveřejněné evropské patentové přihlášce 0418175. Výhoda způsobu (C) přípravy sloučenin obecného vzorce III z imidazolidů obecného vzorce V spočívá v tom, že se v tomto případě dosáhne mnohem vyšších výtěžků produktu ve srovnání s výtěžky stejné reakce, při které se imidazolid obecného vzorce V nahradí chloridy kyseliny obecného vzorce VIII.

Sloučeniny obecného vzorce III a V, ve kterých skupina R^1 znamená fenylovou skupinu substituovanou dvěma nebo třemi skupinami, z nichž jedna je skupinou $2-S(O)_pR^6$, jsou novými sloučeninami a tyto sloučeniny jako takové tvoří další předmět vynálezu.

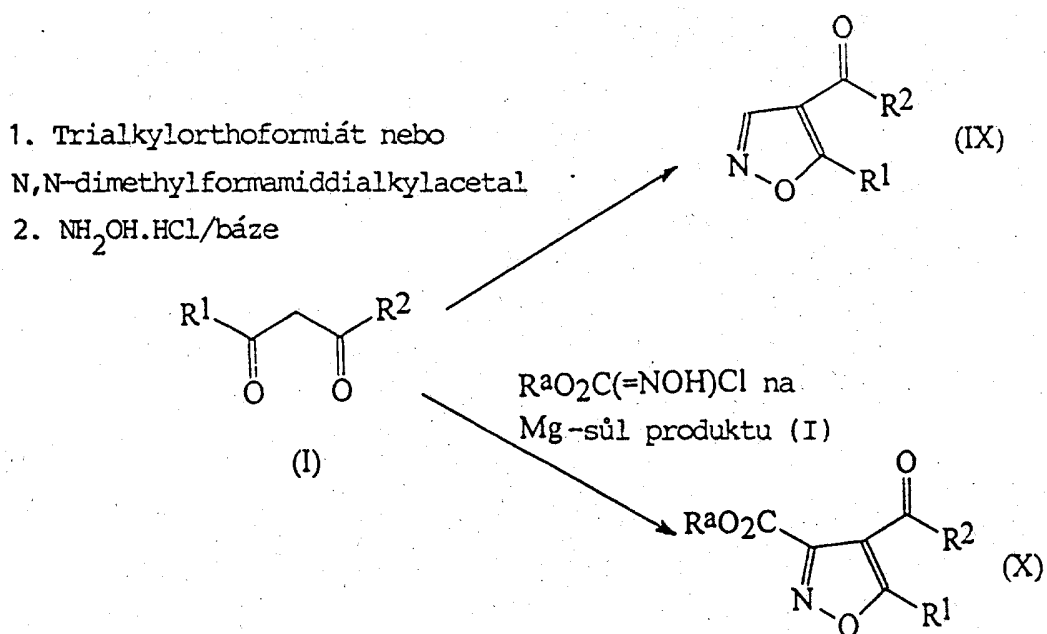
Sloučeniny obecného vzorce VI jsou novými sloučeninami.

V souladu s dalším předmětem vynálezu mohou být způsoby (A) a (B) kombinovány za účelem přípravy sloučeniny obecného vzorce I ze sloučeniny obecného vzorce III.

V souladu s dalším předmětem vynálezu mohou být způsoby (A), (B) a (C) kombinovány za účelem přípravy sloučeniny obecného vzorce I ze sloučeniny obecného vzorce V.

V souladu s dalším znakem vynálezu mohou být způsoby (B) a (C) kombinovány za účelem přípravy sloučeniny obecného vzorce II ze sloučeniny obecného vzorce V.

Sloučeniny obecného vzorce I, které se získají způsoby podle vynálezu, mohou být použity při přípravě herbicidně účinných 4-benzoylisoxazolových derivátů podle následujícího reakčního schématu:



Ve výše uvedeném reakčním schematu R^1 znamená cyklopropylovou skupinu, R^2 znamená substituovanou fenylovou skupinu a R^3 znamená alkylovou skupinu. 4-Benzoylisoxazoly obecných vzorců IX a X jsou popsány například ve zveřejněných evropských patentových přihláškách 0418175, 0487353, 0527036, 0527036, 0560482, 0609798 a 0682659.

Vynález bude v následujícím textu blíže objasněn pomocí příkladů provedení, které mají pouze ilustrační charakter a které takto rozsah vynálezu nikterak neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava 3-cyklopropyl-1-(4-fluor-3-methoxy-2-methylthiofenyl)propan-1,3-dionu

Roztok 3-cyklopropyl-1-(4-fluor-3-methoxy-2-methylthiofenyl)-2-methoxykarbonylpropan-1,3-dionu (0,15 g) se ve směsi acetonitrilu a vody v objemovém poměru 95:5 obsahující 3 kapky kyseliny chlorovodíkové (2M) zahřívá na teplotu varu reakční směsi pod zpětným chladičem po dobu 44 hodin, načež se ochladí, vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří k získání požadované sloučeniny (0,08 g);

NMR 0,9(m,2H), 1,1(m,2H), 1,65(m,1H), 2,37(s,3H), 3,96(s,3H), 4,15(s,1H), 5,9(s,1H), 6,95-7,15(m,2H).

Výše uvedená sloučenina se rovněž připraví obdobným způsobem, avšak za použití acetonitrilu bez přídavku vody z 3-cyklopropyl-2-ethoxykarbonyl-1-(4-fluor-3-methoxy-2-methylthiofenyl)propan-1,3-dionu. Při tomto experimentu se reakční směs zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 20 hodin, což vede jednoznačně ke konverzi na požadovanou sloučeninu (jak to ukazuje NMR), avšak po uplynutí uvedené doby zůstane v reakční směsi ještě 60 % výchozího ethylesteru.

Příklad 2

Příprava 3-cyklopropyl-1-(4-fluor-3-methoxy-2-methylthiofenyl)-2-methoxykarbonylpropan-1,3-dionu

K suspenzi hořčičkových třísek (0,107 g, 1,1 ekvivalentu) v methanolu se přidá tetrachlormethan. Potom se přidá roztok methyl-3-cyklopropyl-3-oxopropanoátu (0,395 g, 1,1 ekvivalentu) v methanolu. Získaná směs se míchá při teplotě 60 °C po dobu 30 minut, načež se ochladí, odpaří a opětovně odpaří po přidání bezvodého toluenu k získání odpovídajícího enolátu hořečnatého. K toluenovému roztoku poloviny tohoto enolátu hořečnatého se přidá roztok 4-fluor-3-methoxy-2-methylthiobenzoylchloridu (0,54 g) v toluenu a získaná směs se míchá při teplotě 20 °C po dobu 18 hodin, promyje 2M kyselinou chlorovodíkovou a potom vodou, vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří k získání požadované sloučeniny (0,75 g);

NMR 1,1(m,2H), 1,38(m,2H), 2,4(s,3H), 2,62(m,1H), 3,42(s,3H), 4,0(s,3H), 6,9(m,1H), 7,1(m,1H), 17,8(s,1H).

Jestliže se postupuje stejným způsobem, avšak jako výchozí produkt se použije ethyl-3-cyklopropyl-3-oxopropanoát, potom se získá 3-cyklopropyl-2-ethoxykarbonyl-1-(4-fluor-3-methoxy-2-methylthiofenyl)propan-1,3-dion;

NMR 0,87(t,3H), 1,12(m,2H), 1,39(m,2H), 2,4(s,3H), 2,68(m,1H), 3,9(q,2H), 4,0(s,3H), 6,9(m,1H), 7,1(m,1H), 17,85(s,1H).

Příklad 3

Příprava 2-terc.butoxykarbonyl-3-cyklopropyl-1-(4-fluor-3-methoxy-2-methylthiofenyl)propan-1,3-dionu

K chloridu hořečnatému (0,036 g, 1 ekvivalent) v acetonitrilu se za míchání a pod atmosférou inertního plynu přidá roztok terc.butyl-3-cyklopropyl-3-oxopropanoátu (0,07 g, 1 ekvivalent) v acetonitrilu. Získaná směs se ochladí na teplotu 0 °C a k takto ochlazené směsi se přidá pyridin (0,061

ml, 2 ekvivalenty). Po 4 hodinách při teplotě 0 °C se k reakční směsi přidá roztok 4-fluor-3-methoxy-2-methylthiobenzoylchloridu (0,09 g) v acetonitrilu. Po 0,75 hodiny se přidají voda a kyselina chlorovodíková (2M) a provede se extrakce do etheru. Získaný extrakt se vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří k získání požadované sloučeniny (0,139 g);

NMR 1,1(m,2H), 1,18(s,9H), 1,35(m,2H), 2,42(s,3H), 4,0(s,3H), 6,9(m,1H), 7,05-7,15(m,1H), 17,6(šir.s,1H).

Příklad 4

Příprava terc.butyl-3-cyklopropyl-3-oxopropanoátu za použití ethoxidu jako báze

Ke směsi ethoxidu hořečnatého (0,357 g, 1 ekvivalent) v tetrahydrofuranu se přidá roztok mono-terc.butylmalonátu (0,525 g, 1 ekvivalent) v tetrahydrofuranu a získaná směs se míchá po dobu 4 hodin při teplotě 20 °C. Po ochlazení na teplotu 0 °C se ke směsi přidá roztok N-cyklopropankarbonylimidazolu (0,425 g, 1 ekvivalent) v tetrahydrofuranu a získaná směs se míchá po dobu 1 hodiny a potom při teplotě 20 °C přes noc. Přidá se kyselina chlorovodíková (2M) a směs se míchá po dobu 30 minut, načež se extrahuje etherem, vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří k získání požadované sloučeniny (0,519 g);

NMR 0,95(m,2H), 1,1(m,2H), 1,3(m,1H), 1,5(s,9H), 3,5(s,2H).

Příklad 5

Příprava terc.butyl-3-cyklopropyl-3-oxopropanoátu za použití chloridu hořečnatého a triethylaminu jako báze

K míchané směsi bezvodého chloridu hořečnatého (0,084 g, 1,2 ekvivalentu) v bezvodém acetonitrilu se při teplotě 0 °C přidá mono-terc.butylmalonát (0,184 g, 1,2 ekvivalentu). Ke směsi se přidá triethylamin (0,204 ml, 2 ekvivalenty) a směs

se míchá při teplotě 0 °C po dobu 0,25 hodiny. Potom se ke směsi přidá při teplotě 0 °C N-cyklopropankarbonylimidazol (0,10 g, 1 ekvivalent) a získaná směs se míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě 0 °C a potom ještě přes noc při teplotě 20 °C. Přidá se kyselina chlorovodíková (2M) a směs se extrahuje etherem, promyje 2M roztokem hydroxidu sodného a potom vodou, vysuší nad síranem hořečnatým a potom odpaří k získání požadované sloučeniny (0,05 g);
 NMR 0,95(m,2H), 1,1(m,2H), 1,3(m,1H), 1,5(s,9H), 3,5(s,2H).

Srovnávací příklad 5a

Příprava terc.butyl-3-cyklopropyl-3-oxopropanoátu z cyklopropankarbonylchloridu za použití chloridu hořečnatého a triethylaminu jako báze

Postupuje se stejně jako v příkladu 5, avšak N-cyklopropylkarbonylimidazol se nahradí cyklopropankarbonylchloridem, přičemž analýza získaného produktu ukazuje, že nedošlo ke tvorbě požadované sloučeniny. Výše uvedený experiment ukazuje jednoznačnou výhodu vyplývající z použití N-cyklopropylkarbonylimidazolu oproti použití cyklopropankarbonylchloridu.

Příklad 6

Příprava terc.butyl-3-cyklopropyl-3-oxopropanoátu za použití chloridu hořečnatého a triethylaminu jako báze mechanismem tvorby in situ N-cyklopropankarbonylimidazolu

K míchané směsi bezvodého chloridu hořečnatého (0,109 g, 1,2 ekvivalentu) v bezvodém acetonitrilu se při teplotě 0 °C přidá imidazol (0,143 g, 2,2 ekvivalentu) a mono-terc.butylmalonát (0,141 g, 1,2 ekvivalentu). Ke směsi se potom přidá triethylamin (0,204 ml), 2 ekvivalenty) a směs se míchá po dobu 0,25 hodiny a to před přidáním cyklopropankarbonylchloridu (0,1 g, 1 ekvivalent) při teplotě

0 °C. V míchání se potom pokračuje ještě po dobu jedné hodiny při teplotě 0 °C a potom přes noc při teplotě 20 °C. Přidá se kyselina chlorovodíková (2M) a získaná směs se extrahuje etherem, promyje 2M roztokem hydroxidu sodného a potom vodou a odpaří k získání požadované sloučeniny (0,111 g);

NMR 0,95(m,2H), 1,1(m,2H), 1,3(m,1H), 1,5(s,9H), 3,5(s,2H).

Srovnávací příklad 1

Příprava 4-fluor-3-methoxy-2-methylthiobenzoylchloridu

K míchanému roztoku methylmerkaptanu (9,7 g) v bezvodém tetrahydrofuranu se pod inertní atmosférou přidá kyselina 2,4-difluor-3-methoxybenzoová (38,2 g). K získané směsi se po kapkách a při teplotě -78 °C přidá roztok n-butyllithia (162 ml 2,5M roztoku v hexanu). Po uplynutí jedné hodiny se směs ponechá ohřát přes noc na teplotu 20 °C a odpaří se. Ke zbytku se přidá 2M kyselina chlorovodíková a ether a organická fáze se promyje vodou, vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek po odpaření se rozetře s hexanem k získání kyseliny 4-fluor-3-methoxy-2-methylthiobenzoové (29,2 g);

NMR 2,6(s,3H), 4,0(s,3H), 7,1(m,1H), 7,9(m,1H).

K míchanému roztoku kyseliny 4-fluor-3-methoxy-2-methylthiobenzoové (29,2 g) v dichlormethanu se přidá oxalylchlorid (51,5 g). Po 3,5 hodiny se směs odpaří k získání požadované sloučeniny, která se přímo použije k výše uvedeným reakcím.

Srovnávací příklad 2

Příprava N-cyklopropankarbonylimidazolu

K roztoku imidazolu (13,0 g, 2 ekvivalenty), míchanému při teplotě 0 °C, se po kapkách přidá roztok cyklopropankarbonylchloridu (10,0 g) v bezvodém

tetrahydrofuranu. Po jedné hodině se pevný podíl odfiltruje a filtrát se odpaří k získání požadované sloučeniny (13,3 g); NMR 1,2(m,2H), 1,38(m,2H), 2,21(m,1H), 7,12(d,1H), 7,55(d,1H), 8,34(s,1H).

Srovnávací příklad sloužící k ilustraci užitečnosti vynálezu

Příprava 5-cyklopropyl-4-(4-fluor-3-methoxy-2-methylsulfonyl-benzoyl)isoxazolu

Směs 3-cyklopropyl-1-(4-fluor-3-methoxy-2-methylsulfonyl-fenyl)propan-1,3-dionu (5,4 g) a triethylorthomravenčanu (4,8 g) v anhydridu kyseliny octové (4,5 g) se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Rezultující směs se odpaří k získání 3-cyklopropyl-2-ethoxymethylen-1-(4-fluor-3-methoxy-2-methylsulfonylfenyl)propan-1,3-dionu (6,1 g) ve formě červeného oleje, který se přímo použije v dalším reakčním stupni.

Jestliže se postupuje stejným způsobem, lze rovněž připravit

3-cyklopropyl-2-ethoxymethylen-1-(4-fluor-3-methoxy-2-methylthiofenyl)propan-1,3-dion.

K míchanému roztoku 3-cyklopropyl-2-ethoxymethylen-1-(4-fluor-3-methoxy-2-methylsulfonylfenyl)propan-1,3-dionu (6,1 g) v ethanolu se přidají hydroxylaminhydrochlorid (1,67 g) a octan sodný (1,3 g). Po uplynutí jedné hodiny se rozpouštědlo odpaří a zbytek se v ethylacetátu promyje vodou, vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří. Přečistění zbytku sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru 1:1 a rozetření s ethanolem poskytne požadovanou sloučeninu (1,4 g); teplota tání: 122 až 123 °C.

Stejným způsobem je možné rovněž připravit 5-cyklopropyl-4-(4-fluor-3-methoxy-2-methylthiobenzoyl)isoxazol; teplota tání: 62,5 až 65 °C.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

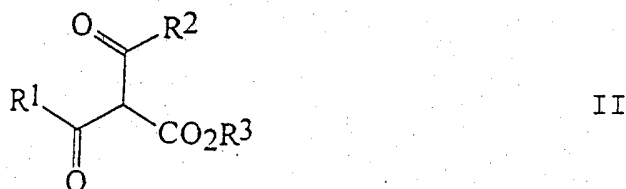
jedna ze skupin R^1 a R^2 znamená cyklopropylovou skupinu a druhá z těchto skupin znamená fenylovou skupinu substituovanou dvěma nebo třemi stejnými nebo odlišnými substituenty zvolenými z množiny, zahrnující atom halogenu, nitro-skupinu, kyano-skupinu, skupinu $-(\text{CR}^4\text{R}^5)\text{S}(\text{O})_p\text{R}^6$, skupinu $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^6$, alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, halogenalkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, halogenalkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, 1,2,4-triazol-1-yllovou skupinu a skupinu $-\text{SF}_5$, kde

p znamená 0, 1 nebo 2,

R^4 a R^5 nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu a

R^6 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

v y z n a č e n ý t í m, že zahrnuje hydrolýzu a dekarboxylaci sloučeniny obecného vzorce II



ve kterém R^1 a R^2 mají výše uvedené významy a R^3 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy.

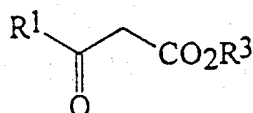
2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že se provádí v přítomnosti silné kyseliny.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č e n ý t í m, že kyselina je přítomna v katalytickém množství.

4. Způsob podle některého z nároků 1 až 3, v y z n a č e n ý t í m, že se reakce provádí v polárním rozpouštědle.

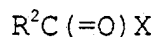
5. Způsob podle nároku 4, v y z n a č e n ý t í m, že polárním rozpouštědlem je acetonitril.

6. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce II definované v nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že zahrnuje acylaci sloučeniny obecného vzorce III



III

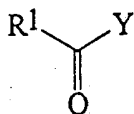
ve kterém R^1 a R^3 mají významy uvedené v nároku 1, sloučeninou obecného vzorce IV



IV

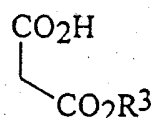
ve kterém R^2 má význam uvedený v nároku 1 a X znamená odlučitelnou skupinu.

7. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce III definované v nároku 6, v y z n a č e n ý t í m, že zahrnuje reakci sloučeniny V



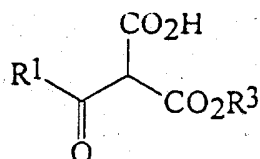
V

ve kterém R^1 má význam uvedený v nároku 1 a Y znamená odlučitelnou skupinu, se sloučeninou obecného vzorce VI



VI

ve kterém R^3 má význam uvedený v nároku 1, cestou dekarboxylace sloučeniny obecného vzorce VII



VII

ve kterém R^1 a R^3 mají významy uvedené v nároku 1.

8. Způsob podle nároku 7, v y z n a č e n ý t í m, že R^1 znamená cyklopropylovou skupinu.

9. Způsob podle nároku 7 nebo 8, v y z n a č e n ý t í m, že Y znamená imidazol-1-ylovou skupinu.

10. Způsob podle nároku 7, v y z n a č e n ý t í m, že sloučenina obecného vzorce VII se dekarboxyluje v přítomnosti silné kyseliny.

11. Způsob podle některého z nároků 6 až 10, v y z n a č e n ý t í m, že se provádí za použití enolátu kovu sloučeniny obecného vzorce III nebo kovového komplexu sloučeniny obecného vzorce VI.

12. Způsob podle nároku 11, v y z n a č e n ý t í m, že enolátem kovu nebo kovovým komplexem je enolát hořečnatý nebo komplex hořčíku.

13. Způsob podle nároku 12, v y z n a č e n ý t í m, že se provádí za použití báze tvořené alkoxidem hořečnatým.

- $$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1 - \text{C} - \text{C} - \text{C}(\text{R}^2) - \text{CO}_2\text{R}^3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$$

II

ve kterém R^1 a R^2 mají významy uvedené v nároku 1 a R^3 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy.

22. Způsob podle nároků 1, 6 nebo 7 definovaný tak, jak je popsán výše.

Zastupuje: