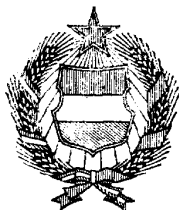


MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

180726

Bejelentés napja: 1978. VI. 20.

(E1—793)

Elsőbbsége: 1977. VII. 27. (819,639)
Amerikai Egyesült Államok

Közzététel napja: 1982. VIII. 30.

Megjelent: 1984. VIII. 31.

Nemzetközi osztályozás:

NSzO₃

C 07 C 127/22

C 07 D 241/20



Feltalálók:

Miesel John Louis, vegyész, Indianapolis,
Abdulla Riaz Fazal, vegyész, Greenfield,
Terando Norman Henry, vegyész, Indianapolis,
Indiana, Amerikai Egyesült Államok

Szabadalmas:

Eli Lilly and Company,
Indianapolis, Indiana állam,
Amerikai Egyesült Államok

Új eljárás 1-(diszubsztituált benzoil)-3-szubsztituált-karbamid-származékok előállítására

1

A találmány tárgya új eljárás (I) általános képletű 1-(diszubsztituált benzoil)-3-szubsztituált karbamid-származékok előállítására.

A rovarpusztítás egyre nagyobb fontosságra tesz szert a mai, egyre népesebbé váló világban. Ismeretes, hogy egyes rovarok, mint a Lepidoptera, Coleoptera, Diptera, Homoptera, Hemiptera és Orthoptera rendbe tartozók, lárvállapotukban jelentős károkat okoznak sok növényben, mind például gabonafélékben és rostos terményekben. Az ilyen rovarok pusztítása hozzájárul az emberiség jólétének előmozdításához, mivel fokozza az élelmiszer-ellátottságot és a ruházat előállításához használt rostos anyagok mennyiségét.

A korábbi szakirodalomban Wellinga és munkatársai (3,748,356 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, 1973. július 24.) egy sor szubsztituált benzoil-karbamidot írnak le, melyek rovarölő hatást mutatnak. E vegyületek általában 1-(2,6-diklór-benzoil)-3-(szubsztituált fenil)-karbamidok, de számos 1-(2,6-diklór-benzoil)-3-(szubsztituált piridil)-karbamid is közéjük tartozik. E vegyületeket többféle eljárással állítják elő, de ezek egyike sem tartalmazza a találmány szerinti eljárásban alkalmazott műveleteket.

Ugyancsak a korábbi irodalomban Wellinga és munkatársai (3,989,842 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, 1976. november 2.) rovarölő készítményeket és a mezőgazdaságban és a kertészetben rovarölésre használt módszereket közölnek, melyekhez hatóanyagként bizonyos N-(2,6-dihalogén-benzoil)-N'-(szubsztituált fenil)-karbamidokat, valamint különféle

2

N-(2,6-diklór-benzoil)-N'-(szubsztituált piridil)-karbamidokat alkalmaznak.

Egyéb N-(2,6-dihalogén-benzoil)-N'-(szubsztituált fenil)-karbamidokat írnak le Wellinga és munkatársai a 3,933,908 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (1976. január 20.), melyek ugyancsak rovarölő hatást mutatnak.

Számos korábbi közlemény foglalkozik a rovarölő hatású 1-(2,6-diklór-benzoil)-3-(3,4-diklór-fenil)-karbamiddal [lásd: Van Daalen és munkatársai, Naturenwissenschaften 59, 312—313 (1972); Post és munkatársai, Naturwissenschaften 60, 431—432 (1973); Mulder és munkatársai, Pestic. Sci. 4, 737—745 (1973)].

Moszkító és házilégny fejlődésének gátlását és lucernazsizsik pusztítását is leírják 1-(4-klór-fenil)-3-(2,6-difluor-benzoil)-karbamid alkalmazásával [Jakob, J. Med. Ent. 10, 452—455 (1973), illetve Neal, Jr., J. Econ. Ent. 67, 300—301 (1974)].

Sirrenberg és munkatársai a 3,992,553 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (1976. november 16.) mono-o-klór-szubsztituált benzoil-ureido-difenil-étereket közölnek, melyek állítólag kitűnő rovarpusztító hatást mutatnak növényi kártevőkkel és az állatgyógyászat területén fontos ektoparazitákkal szemben.

A 833,288 számú belga szabadalmi leírás (1976. március 11.) szintén inszekticid hatású diszubsztituált benzoil-pirazinil-karbamidokat ír el. A fenti szabadalmi leírásban közölt eljárások nem tartalmazzák a találmány szerinti új eljárás műveleteit.

180726

A 838,286 számú belga szabadalmi leírás 1-benzoil-3-(4-fenoxi-fenil)-karbamidokat ír le, amelyek állítólag rovarölő hatást mutatnak és említséssel és növényekkel szembeni mérgezőképességük kiscokú.

A találmány benzoil-karbamidok előállítására új eljárásról gondoskodik. Az eljárás termékei inszekticidek.

A 3.748,356 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás és a 833,288 számú belga szabadalmi leírás tárgyát képező benzoil-karbamidok előállítására kidolgozott eljárás szerint benzamidot, C_1-C_7 alkil-lítiumot, fenil-klór-formiátot és amin reagáltatunk egymással. A reakció egyik kiviteli módjánál a benzamidot közömbös oldószerben, körülbelül -80° és -40° C között alkil-lítiummal és fenil-klór-formiáttal kezelve uretán közömbös termék képződik, melyet közömbös oldószerben aminnal reagáltatunk mintegy -80° és -40° C között; a hőmérséklet eközben körülbelül $50-100^\circ$ C-ra emelkedik és a reakció eredményeként a kívánt benzoil-karbamidhoz jutunk. A reakció egy másik kivitelezésénél a benzamidot az alkil-lítiummal körülbelül -80° és -40° C között kezeljük közömbös oldószer jelenlétében, a kapott lítiumsót -80° és -40° C közötti hőmérsékleten karbamáttal kezeljük és a keveréket körülbelül $20-40^\circ$ C-ra felmelegítve a kívánt benzoil-karbamid jön létre. A karbamát előállítása céljából amin fenil-klór-formiáttal reagáltatunk. Ezen eljárások kitermelése lényegesen felülmúlja a fenti, ismert eljárásokat.

A találmány szerinti új eljárással (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő, ahol

A klór-, fluor-, bromatom vagy trifluor-metil-csoport;

B klór-, fluor-, bromatom vagy trifluor-metil-csoport;

R (a) általános képletű csoport vagy trifluor-metil-fenil-csoport;

R^1 hidrogénatom vagy egy (b) általános képletű csoport;

R^2 hidrogénatom, metil- vagy CF_3 csoport; és

R^3 bromatom, klóratom vagy CF_3 csoport.

E vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy a (c) általános képletű csoport és az R szubsztituens között — ahol A, B és R jelentése a fenti — ureidohidat hozunk létre oly módon, hogy

a) valamely (II) általános képletű benzamidot C_1-C_7 alkil-lítiummal és fenil-klór-formiáttal közömbös oldószerben, körülbelül -80° és -40° C között reagáltatva uretán közömbös terméket állítunk elő, majd az utóbbit



általános képletű aminnal reagáltatjuk közömbös oldószerben, mintegy -80° és -40° C közötti hőmérsékleten; a keverék hőmérsékletét lassan emelve és mintegy $50-100^\circ$ C-ra melegítve a kívánt benzoil-karbamid jön létre; vagy

b) valamely (II) általános képletű benzamidot közömbös oldószerben körülbelül -80° és -40° C között C_1-C_7 alkil-lítiummal reagáltatva lítiumsót állítunk elő; a lítiumsót karbamáttal kezeljük (a karbamátot RNH_2 általános képletű amin és fenil-klór-formiát reagáltatásával állítjuk elő) közömbös oldószerben, körülbelül -80° és -40° C közötti hőmérsékleten; a hőmérsékletet mintegy $20-40^\circ$ C-ig emelve a kívánt benzoil-karbamidot állítjuk elő.

A fenti eljárással előállított vegyületek közül előnyben részesítjük azokat, melyekben A és B egyaránt klóratomot jelent.

A fenti leírásban használt meghatározások a kémia-

ban szokásos jelentésűek. Az alkilcsoportok egyenes vagy elágazó láncúak lehetnek.

A találmány szerinti eljárás a fenti a) művelet szerint végrehajtva az (I) általános képletű vegyületek előállítását az 1. reakcióvázlat szerint történik. E reakcióvázlat 1. szakaszában használt benzamidot és a 2. szakaszban használt amin úgy választjuk meg, hogy a kívánt benzoil-karbamidhoz jussunk. Előnyben részesítjük azokat a benzamidokat, ahol A és B klór-, fluor- vagy bromatomot jelent; legelőnyösebben a diklór-benzamid. Előnyben részesített amin a pirazinil-amin, a benzo-pirazinil-amin vagy a fenil-amin.

Az eljárás első szakaszában előnyösen fenil-klór-formiátot, főleg (4-nitro-fenil)-klór-formiátot használunk, de más fenil-klór-formiátok, mint (2,4-dinitro-fenil)-klór-formiát és [4-(trifluor-metil)-fenil]-klór-formiát is alkalmazható. Az első műveletet olyan közömbös oldószerben hajtjuk végre, amely a használt alacsony hőmérsékleten is folyékony marad. Alkalmos oldószer például a tetrahidrofuran és a dietil-éter. A reakciót körülbelül -80° és -40° C, előnyösen körülbelül -75° és -65° C között hajtjuk végre.

A használt alkil-lítium bármilyen 1-7 szénatomos alkil-lítium lehet. Előnyben részesítjük az n-butil-lítiumot.

A fenti a) művelet szerint végrehajtott reakcióban az alkil-lítiumot adjuk az amidhoz oldószer jelenlétében, körülbelül -80° és -40° C között, 10-15 perc alatt és a keveréket körülbelül 30 percig keverjük az alacsony hőmérsékleten. Az oldószerben oldott fenil-klór-formiátot alacsony hőmérsékleten, körülbelül 15-20 perc alatt adjuk a keverékhez és hűtés közben mintegy 2-6 óráig keverjük.

Az a) művelet második részében a közömbös oldószerben, mint tetrahidrofuranban, dietil-éterben vagy toluolban oldott amin körülbelül 5-20 perc alatt adjuk az első szakaszban előállított, mintegy -80° és -40° C között tartott uretánhoz. A keverék hőmérsékletét emelkedni hagyjuk, majd a keveréket mintegy $50-100^\circ$ C-ra, előnyösen körülbelül $50-65^\circ$ C-ra mintegy 4-24 óráig melegítve a kívánt benzoil-karbamidhoz jutunk.

A fenti b) művelet szerint eljárva a reagenseket különböző sorrendben adjuk egymáshoz. Első lépésként a benzamidot közömbös oldószerben mintegy -80° és -40° C közötti hőmérsékleten C_1-C_7 alkil-lítiummal kezelve a lítiumsóhoz jutunk. Ezt a reakciót ugyanúgy hajtjuk végre, mint a fenti a) művelet első szakaszát. Itt is előnyben részesítjük az n-butil-lítiumot. Utána a lítiumsót -80° és -40° C között karbamáttal kezeljük, melyet fenil-klór-formiát és RNH_2 általános képletű amin reagáltatásával állítottunk elő. A reakciókeveréket alacsony hőmérsékleten mintegy 30 perc-6 óráig keverjük és a keveréket körülbelül $20-40^\circ$ C-on tartjuk, mintegy 1-24 óráig a kívánt benzoil-karbamid előállítása céljából. A műveletnél előnyösen tetrahidrofuran, dietil-éter vagy toluol oldószert használunk.

Az eljárásokban használt benzamidok, fenil-klór-formiátok, anilinek, amino-piridinek és lítiumvegyületek könnyen hozzáférhetők, vagy a szerves kémiában jártas szakember könnyen előállíthatja őket. A pirazinok és benzopirazinok (kinoxalinok) szokványos kémiai eljárásokkal preparálhatók.

Az egyik közömbös terméket, a 2-amino-5-klór-pirazinint Falamidessi és Bernardi [J. Org. Chem. 29, 2491 (1964)] általános módszerével állítjuk elő oly módon,

hogy metil-2-amino-3-pirazinil-karboxilátot klórral reagáltatunk ecetsavban és így metil-2-amino-5-klór-3-pirazinil-karboxilátot kapunk. Ezt az észtert vizes nátrium-hidroxid-oldattal hidrolizálva 2-amino-3-karboxi-5-klór-pirazin képződik, melyet tetrahidronaftalinban melegítve és dekarboxilezve a kívánt 2-amino-5-klór-pirazinhoz jutunk.

Egy másik közbenső termék, a 2-amino-5,6-diklór-pirazin úgy állítható elő, hogy 2-amino-6-klór-pirazint N-klór-szukcinimiddel kloroformban reagáltatunk és így 2-amino-5,6-diklór-pirazin, 2-amino-3,6-diklór-pirazin és 2-amino-3,5,6-triklór-pirazin keveréke képződik. A keveréket azután oszlopkrómátográfiával szétválasztva megkapjuk a kívánt 2-amino-5,6-diklór-pirazint.

Az eljáráshoz szükséges 2-amino-5-fenil-pirazint Lont és munkatársai, *Rec. Trav. Chim.* 92, 455 (1973) szerint és e közleményben idézett irodalom alapján állítjuk elő.

Az új (I) általános képletű végtermékek előállításához használatos más 2-amino-5(vagy 6)-szubsztituált pirazinokat ketonok oximszármazékaiból állítjuk elő. 2-oxo-propanál-1-oximot és 2-oxo-butanál-1-oximot etil-acetoacetáttól, illetve etil-propioacetáttól állítunk elő Meyer és munkatársai szerint [*Chem. Ber.* 11, 695 (1978)]. Más oxim-közbenső termékeket ketonokból, mint acetofenonból, 2,4-dimetil-acetofenonból, p-klór-acetofenonból és benzil-metil-ke-tonból állítunk elő Claisen és munkatársai szerint [*Chem. Ber.* 20, 2194 (1887)]. Ismét más oxim-közbenső termékeket ketonokból, mint p-metoxi-propiofenonból, p-bróm-buti-rofenonból, p-bróm-propiofenonból és metil-neopentil-ke-tonból állítunk elő Hartung és munkatársai általános módszerével [*J. Am. Chem. Soc.* 51, 2262 (1929)].

Egy másik oxim-közbenső terméket terc-butil-metil-ke-tonból állítunk elő, melyet először terc-butil-glioxállal alakítunk át Fuson és munkatársai [*J. Am. Chem. Soc.* 61, 1938 (1939)] általános módszerével. A terc-butil-glioxált 4–5 pH-jú vizes oldatban acetoxim-mal (kereskedelemben kapható) reagáltatjuk szobahőmérsékleten, körülbelül 2 napig. A reakcióterméket tartalmazó keveréket éterrel extraháljuk és a terc-butil-glioxál-oximot az éteres kivonattól 50–52 °C olvadáspontú, színtelen tűk alakjában izoláljuk.

A közbenső 2-amino-5-metil-pirazint több szakaszban, 2-oxo-propanál-1-oximból kiindulva állítjuk elő. Az oximot amino-malononitril-tozilálattal [az utóbbit Ferris és munkatársai, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 3829 (1966) szerint állítjuk elő] reagáltatva 2-amino-3-ciano-5-metil-pirazin-1-oxid képződik. A kapott pirazin-1-oxidot foszfor-trikloriddal reagáltatva 2-amino-3-ciano-5-metil-pirazint kapunk. A 2-amino-3-ciano-5-metil-pirazint vizes nátrium-hidroxid-oldattal reagáltatva 2-amino-3-karboxi-5-metil-pirazin keletkezik, melyet tetrahidronaftalinnal melegítve dekarboxilezünk és így a kívánt 2-amino-5-metil-pirazinhoz jutunk.

Ha az előző bekezdésben leírt módszert alkalmazzuk, de kiindulóanyagként 2-oxo-butanál-1-oximot használunk, úgy 2-amino-5-etil-pirazint kapunk.

Egy másik közbenső pirazinvegyületet, a 2-amino-5-(4-bróm-fenil)-6-metil-pirazint 1-(4-bróm-fenil)-1,2-propándion-2-oximból kiindulva szintetizálunk; az oximot a Hartung és munkatársai fentebb idézett közleményében leírt általános módszerrel állítjuk elő. Az oximot amino-malononitril-toziláttal reagáltatjuk és a szubsztituált pirazin-1-oxid terméket tetrahidrofuranban foszfor-trikloriddal Taylor és munkatársai [*J. Org.*

Chem. 38, 2817 (1973)] szerint reagáltatva 2-amino-3-ciano-5-(4-bróm-fenil)-6-metil-pirazint kapunk. E terméket nátrium-hidroxid-oldatban és etilenglikolban hidrolizáljuk, a kapott 2-amino-3-karboxi-5-(4-bróm-fenil)-6-metil-pirazint tetrahidro-naftalinban melegítve dekarboxilezzük és így 2-amino-5-(4-bróm-fenil)-6-metil-pirazint kapunk.

Egy másik közbenső terméket, a 2-amino-5,6-dimetil-pirazint 2-klór-5,6-dimetil-pirazimból állítjuk elő; az utóbbit Karmas és munkatársai [*J. Am. Chem. Soc.* 74, 1580–1584 (1952) szerint] preparáljuk.

Más pirazin-közbenső termékeket 2,5-diklór-pirazimból állítunk elő; az utóbbi vegyületet Palamidessi és Bernardi eljárása szerint [*J. Org. Chem.* 29, 2481 (1964)] szintetizáljuk. E 2,5-diklór-pirazin kiindulóanyagként használható fenoxi- vagy fenil-tio-szubsztituált pirazin-közbenső termékek, vagy a megfelelő szubsztituált fenoxi- vagy fenil-tio-szubsztituált pirazin-közbenső termékek előállításához. Így általános módszerként 2,5-diklór-pirazint ekvivalens mennyiségű fenoxid- vagy tiofenoxid-ionnal reagáltatunk alkalmas oldószerben, mint etanolban, terc-butanolban, dimetil-formamidban, acetonitrilben vagy hasonlóknban, 0–120 °C hőmérsékleten és így a megfelelő 2-klór-5-fenoxi-(vagy fenil-tio)-pirazinhoz jutunk. A 2-klór-5-fenoxi- (vagy fenil-tio)-pirazin a megfelelő 2-amino-5-fenoxi- (vagy fenil-tio)-pirazinná alakítható át ammónium-hidroxiddal reagáltatva 150–200 °C hőmérsékleten, nagy nyomású reak-torban, a teljes átalakuláshoz szükséges ideig. Az így kapott 2-amino-5-fenoxi- (vagy -fenil-tio)-pirazin 1-(szubsztituált benzoil)-3-[5-fenoxi-(vagy -fenil-tio)-2-pirazinil]-karbamidok előállítására használható. Homológ fenoxi- vagy fenil-tio-vegyületek ugyanezzel az általános eljárással állíthatók elő.

A 2-amino-kinoxalinok, azaz amino-benzopirazinok, szintén ismert módszerekkel állíthatók elő. Például 2-amino-kinoxalint úgy állítunk elő, hogy kereskedelmi-lag kapható 2-klór-kinoxalint ammóniával reagáltatunk alkalmas oldószerben, mint etanolban, gőzfürdő-hő-mérsékleten.

Más kinoxalin-közbenső termékeket a megfelelő o-fenilén-diaminokból kiindulva állítunk elő, mely utóbbiak adott esetben kereskedelmi-lag hozzáférhetők.

Egyes kereskedelmi-lag nem kapható o-fenilén-diami-nok könnyen előállíthatók a megfelelő dinitro-anilinek-ből kiindulva hidrogénezés segítségével. A hidrogénezést vízmentes hidrazinnal hajtjuk végre 5% Ru/C katalizátor (Engelhard Industries) jelenlétében, alkalmas ol-dószerben, mint kereskedelemi-lag abszolút etanolban, körülbelül 55–70 °C hőmérsékleten. Így például 5-cia-no-3-nitro-o-fenilén-diamin könnyen előállítható 4-cia-no-3,5-dinitro-anilin szelektív hidrogénezésével 5% Ru/C jelenlétében, etanol-oldószerben, vízmentes hidra-zin segítségével. Ugyanezzel az általános módszerrel ál-lítottuk elő 3-nitro-5-(trifluor-metil)-o-fenilén-diamint 2,6-dinitro-4-(trifluor-metil)-anilimból.

Az új (I) általános képletű vegyületek szintetizálására szolgáló kinoxalin-közbenső termékek előállítására használható más o-fenilén-diaminokat úgy állítunk elő, hogy kereskedelmi-lag hozzáférhető o-nitro-anilinokat redukálunk 5% Pd/C katalizátor jelenlétében, alacsony nyomású hidrogénező készülékben. Például 2-nitro-4-

-(trifluor-metil)-anilint ilyen módon redukálva 4-(trifluor-metil)-o-fenilén-diamint kapunk.

A 2-amino-6-klór-kinoxalint és a 2-amino-7-klór-kinoxalint jól ismert módszerekkel állítjuk elő, J. C. E. Simpson leírása alapján [The Chemistry of Heterocyclic Compounds; Condensed Pyridazine and Pyrazine Rings, Part III, Quinoxaline, XXIV. fejezet, 203. old. tól Arnold Weissberger, Consulting Editor, Interscience Publishers, Inc., New York (1953)]. Így 3,4-diamino-7-klór-kinoxalint és 7-klór-2-hidroxi-kinoxalint keverékét kapjuk. A keveréket foszforil-(tri)kloriddal reagáltatva 2,6-diklór-kinoxalinnal és 2,7-diklór-kinoxalinnal álló keveréket kapunk. A keveréket vízmentes ammóniával reagáltatva alkalmas oldószerben előnyösen dimetil-szulfoxidban, 2-amino-6-klór-kinoxalint és 2-amino-7-klór-kinoxalint keverékéhez jutunk.

Figyelembe véve a kiindulóanyagokra vonatkozó fentebb leírást, az (I) általános képletű benzoil-karbamidok előállítására szolgáló új eljárást a következő példák szemléltetik anélkül, hogy az eljárás e példákra korlátozódna.

1. példa

1-(2,6-diklór-benzoil)-3-[6-metil-5-(4-bróm-fenil)-2-pirazinil]-karbamid

304 mg 2,6-diklór-benzamidot 25 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldunk és az oldatot 3-nyakú, 50 ml-es gömblombikba töltjük. Mechanikus keverés közben, nitrogéngáz alatt az oldatot körülbelül -72°C -ra hűtjük le száraz jég/aceton fürdő segítségével. Az oldathoz 5 perc alatt 0,6 ml n-butillítium-reagenst adunk, majd a keveréket 30 percig körülbelül -72°C -on keverjük. 8 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldott 268 ml 4-nitro-fenil-klór-formiátot csepegtetünk hozzá 15–20 perc alatt. Halványsárga oldat képződik. A hozzáadás befejezése után az elegyet 30 percig mintegy -72°C -on keverve, szintelen oldatot kapunk. A hűtőfürdőt úgy szabályozzuk, hogy a hőmérséklet -40 és -30°C közé emelkedjék és a keverést 3 óráig folytatjuk. A keveréket ismét lehűtjük körülbelül -72°C -ra és 10 perc alatt, cseppenként 6 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldott 351 mg 2-amino-5-(4-bróm-fenil)-6-metil-pirazint adunk hozzá. A hűtőfürdőt eltávolítva a keveréket szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni. Ezután a keveréket 50°C -on 16 óráig melegítjük a reakció tökéletes végbe-menetelének biztosítása céljából. Az oldószert vákuumban lepároljuk és a maradékot etil-acetátban felvesszük. Az etil-acetátos oldatot ötször vizes nátrium-karbonát-oldattal és kétszer sós vízzel mossuk. Az oldószert újra lepároljuk és a maradékot 2 ml tetrahidrofuranban oldjuk, majd szilikagélén kromatografáljuk benzol/tetrahidrofuran 4:1 oldószer-rendszerrel. A kromatográfia után kapott terméket tetrahidrofuranban oldjuk és az oldatot vákuumban bepárolva olajat kapunk. Fürt adunk hozzá és az oldatot lehűtjük. Két részletben összesen 240 mg termék válik ki. Tetrahidrofuran/éter elegyből átkristályosítva 132 mg $225-227^{\circ}\text{C}$ olvadáspontú terméket kapunk. A szűrletből preparatív rétegekromatográfiával további 69 mg terméket kapunk.

4

2. példa

1-(2,6-diklór-benzoil)-3-[5-(4-klór-fenil)-2-pirazinil]-karbamid

Megismételjük az 1. példa eljárását, azzal a különbséggel, hogy a 2-amino-5-(4-bróm-fenil)-6-metil-pirazin helyett 273,5 mg 2-amino-5-(4-klór-fenil)-pirazint használunk, 222 mg $245-249^{\circ}\text{C}$ olvadáspontú terméket kapunk.

3. példa

1-(2,6-diklór-benzoil)-3-[5-[3-(trifluor-metil)-fenil]-6-metil-2-pirazinil]-karbamid

Megismételjük az 1. példa eljárását, azzal a különbséggel, hogy a 2-amino-5-(4-bróm-fenil)-6-metil-pirazin helyett 336,8 mg 2-amino-5-[3-(trifluor-metil)-fenil]-6-metil-pirazint használunk. A szilikagéloszlopról kinyert termékből preparatív vékonyréteg-kromatográfiával viszkózus olajat kapunk, amely állásor szilárd fehér anyaggá kristályosodik ki. A szilárd anyagot eldörzsöljük hideg éterrel és a fehér szilárd anyagot szűrővel összegyűjtve 62 mg $182-185^{\circ}\text{C}$ olvadáspontú terméket kapunk. A szűrletet elszívó-fülkében bepárolva sárga olajat kapunk. Az olajat éterből kristályosítva további 102 mg termékhez jutunk. Az összes kitermelés 164 mg.

4. példa

1-(2,6-diklór-benzoil)-3-[6-(trifluor-metil)-2-pirazinil]-karbamid

Megismételjük az 1. példában leírt eljárást, azzal a különbséggel, hogy 217 mg 2-amino-6-(trifluor-metil)-pirazint használunk a 2-amino-5-(4-bróm-fenil)-6-metil-pirazin helyett. A terméket a 3. példában leírt módon dolgozzuk fel. A preparatív vékonyréteg-kromatográfiával kapott olaj szobahőmérsékleten állás közben kristályosodik. A nyers szilárd anyagot eldörzsöljük hideg éterrel és a képződött fehér kristályos szilárd anyagot szűrővel összegyűjtve 144 mg $188-192^{\circ}\text{C}$ olvadáspontú terméket kapunk.

5. példa

1-(2,6-diklór-benzoil)-3-[3-(trifluor-metil)-fenil]-karbamid

0,912 g 2,6-diklór-benzamidot 75 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldva 3-nyakú, 250 ml-es gömblombikba töltünk. Az oldatot szárazjég/aceton fürdőben lehűtjük körülbelül -72°C -ra. A keverékhez 5 perc alatt 1,8 ml n-butillítium-oldatot adunk. A keveréket -75° és -70°C közötti hőmérsékleten 30 percig állni hagyjuk. 24 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldott 0,804 g (4-nitro-fenil)-klór-formiátot adunk hozzá 30 perc alatt körülbelül -72°C -on. A keveréket hűtés közben még 30 percig állni hagyjuk; a képződött oldat eközben elszintelenedik. Az oldatot -40°C -ra melegítjük fel és ezen a hőmérsékleten $2\frac{3}{4}$ óráig állni hagyjuk. A keveréket ismét lehűtjük mintegy -72°C -ra és 25 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldott 0,64 g 3-amino-benzo-trifluoridot adunk hozzá 10 perc alatt. Az oldatot szoba-

65

hőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, majd 50 °C-on 16 óráig melegítjük. Az oldószert eltávolítjuk és a maradékot 10 ml éterben oldjuk. Az oldatot 1n nátrium-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert ismét lepároljuk. A maradékot éterrel eldörzsölve 0,6 g fehér kristályos szilárd anyagot kapunk, amely 200 °C felett olvad meg.

Elemi analízis:

számított: C 47,7%; H 2,41%; N 7,43%;
talált: C 46,85%; H 2,62%; N 7,20%.

6. példa

1-(2,6-diklór-benzoil)-3-[4-(trifluor-metil)-fenil]-
-karbamid

75 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldott 0,912 g 2,6-diklór-benzamidhoz egy részletben, -30 °C-on 1,8 ml 2,4 mólos n-butil-lítium reagenst adunk. E keverékhez 25 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldott 0,804 g 4-nitro-fenil-klór-formiátot adunk -40 °C-on, 10 perc alatt. A képződött halványsárga oldat keverés közben (körülbelül 5 perc) elszíntelenedik. A -35° és -30 °C között tartott oldathoz 5 perc alatt 25 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldott 0,8 g 4-amino-benzo-trifluoridot adunk. Az oldatot visszafolyatás közben (körülbelül 60 °C) 4 óráig forraljuk. A keveréket 300 ml éterrel hígítjuk és ötször nátrium-karbonát-oldattal mossuk, majd szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. Éter/hexán elegyből átkristályosítva 0,72 g terméket kapunk; az olvadáspont 205 °C (nem éles).

Elemianalízis:

számított: C 47,75%; H 2,39%; N 7,43%;
talált: C 47,50%; H 2,29%; N 7,40%.

7. példa

1-(2,6-diklór-benzoil)-3-[4-(trifluor-metil)-fenil]-
-karbamid

1,9 g 2,6-diklór-benzamidot 75 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldunk és -70° és -75 °C között, egy adagban 5,0 ml n-butil-lítium-oldatot adunk hozzá. Az oldatot 25 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldott 3,26 g N-[p-(trifluor-metil)-fenil]-O-[p-nitro-fenil]-karbamáttal kezeljük -75 °C-on 1/2 óráig. Az oldatot -30 °C-ra hagyjuk felmelegedni, ezen a hőmérsékleten tartjuk 1 óráig, majd szobahőmérsékletre melegítjük fel. Vékonnyréteg-kromatográfia a kívánt termék képződését mutatja ki. A terméket a 6. példában leírt módon izolálva 2,20 g anyagot kapunk; az olvadáspont 200 °C (nem éles).

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű benzoil-karbamidok — a képletben

A klór-, fluor-, brómatomot vagy trifluor-metil-csoportot;

B klór-, fluor-, brómatomot vagy trifluor-metil-csoportot;

5 R (a) általános képletű csoportot vagy trifluor-metil-fenil-csoportot;

R¹ hidrogénatomot vagy (b) általános képletű csoportot;

R² hidrogénatomot, metil- vagy trifluor-metil-csoportot; és

10 R⁵ brómatomot, klóratomot vagy trifluor-metil-csoportot jelent —

előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) valamely (II) általános képletű benzamidot — a képletben A és B a fenti — 1—7 szénatomos alkil-lítiummal és fenil-klór-formiáttal közömbös oldószerben, -80° és -40 °C közötti hőmérsékleten reagáltatunk, és a kapott uretán-közbenő terméket R—NH₂ általános képletű aminnal — a képletben R jelentése a fenti — reagáltatunk közömbös oldószerben, -80° és -40 °C közötti hőmérsékleten, majd a keverék hőmérsékletét lassan emeljük és 50—100 °C-ra melegítjük, vagy

b) valamely (II) általános képletű benzamidot — a képletben A és B a fenti — közömbös oldószerben -80° és -40 °C közötti hőmérsékleten 1—7 szénatomos alkil-lítiummal reagáltatjuk, a keletkezett lítiumsót RNH₂ általános képletű aminből — a képletben R a fenti — és 4-nitro-fenil-klór-formiáttal előállított karbamáttal reagáltatjuk közömbös oldószerben, -80° és -40 °C közötti hőmérsékleten, majd a hőmérsékletet lassan 20—40 °C-ig emeljük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol az R szubsztituens (a) általános képletű csoportot jelent, és A és B, valamint R¹ és R² az 1. igénypontban megadott jelentésű, azzal jellemezve, hogy olyan (II) és RNH₂ általános képletű vegyületekből indulunk ki, ahol R a fenti és A és B az 1. igénypontban megadott.

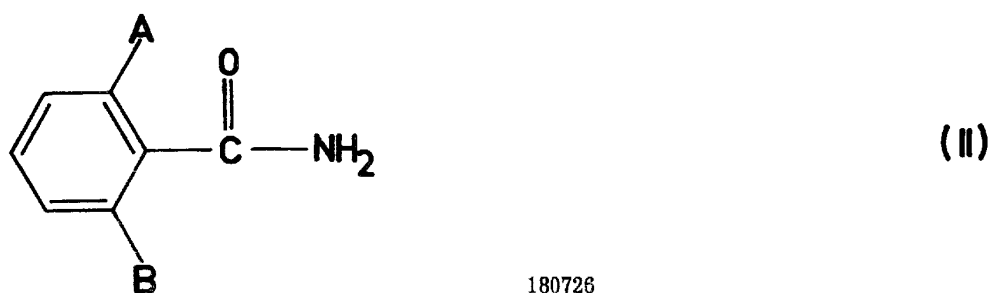
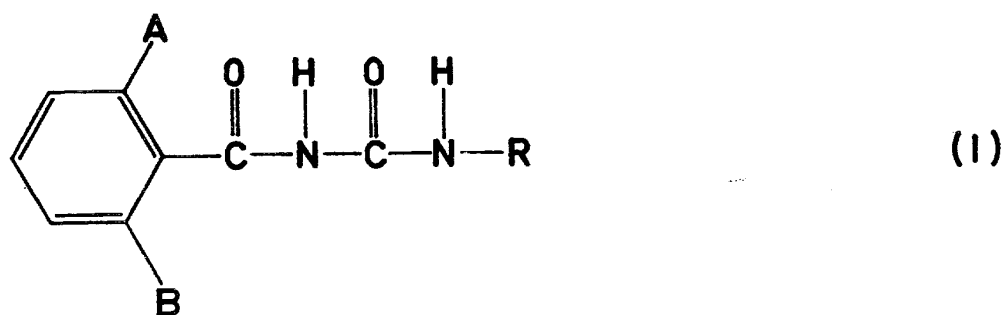
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol az R szubsztituens trifluor-metil-fenil-csoportot jelent és A és B az 1. igénypontban megadott, azzal jellemezve, hogy olyan (II) és RNH₂ általános képletű vegyületekből indulunk ki, ahol R a fenti és A és B az 1. igénypontban megadott.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a reakció első szakaszát -75° és -65 °C közötti, és a reakció második szakaszát 50° és 65 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

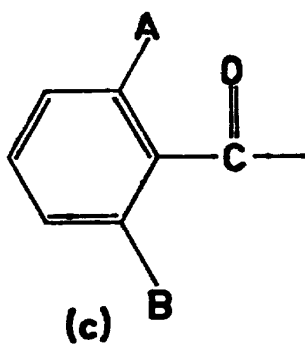
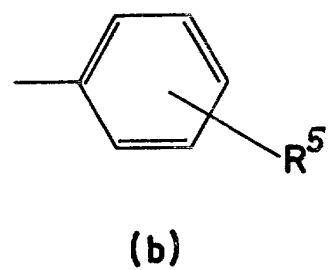
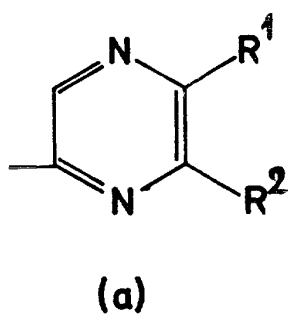
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy alkil-lítiumként n-butil-lítiumot használunk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol A és B egyaránt klóratomot jelent és R jelentése az 1. igénypontban megadott, azzal jellemezve, hogy olyan (II) és R—NH₂ általános képletű vegyületekből indulunk ki, ahol A és B a fenti és R jelentése az 1. igénypontban megadott.

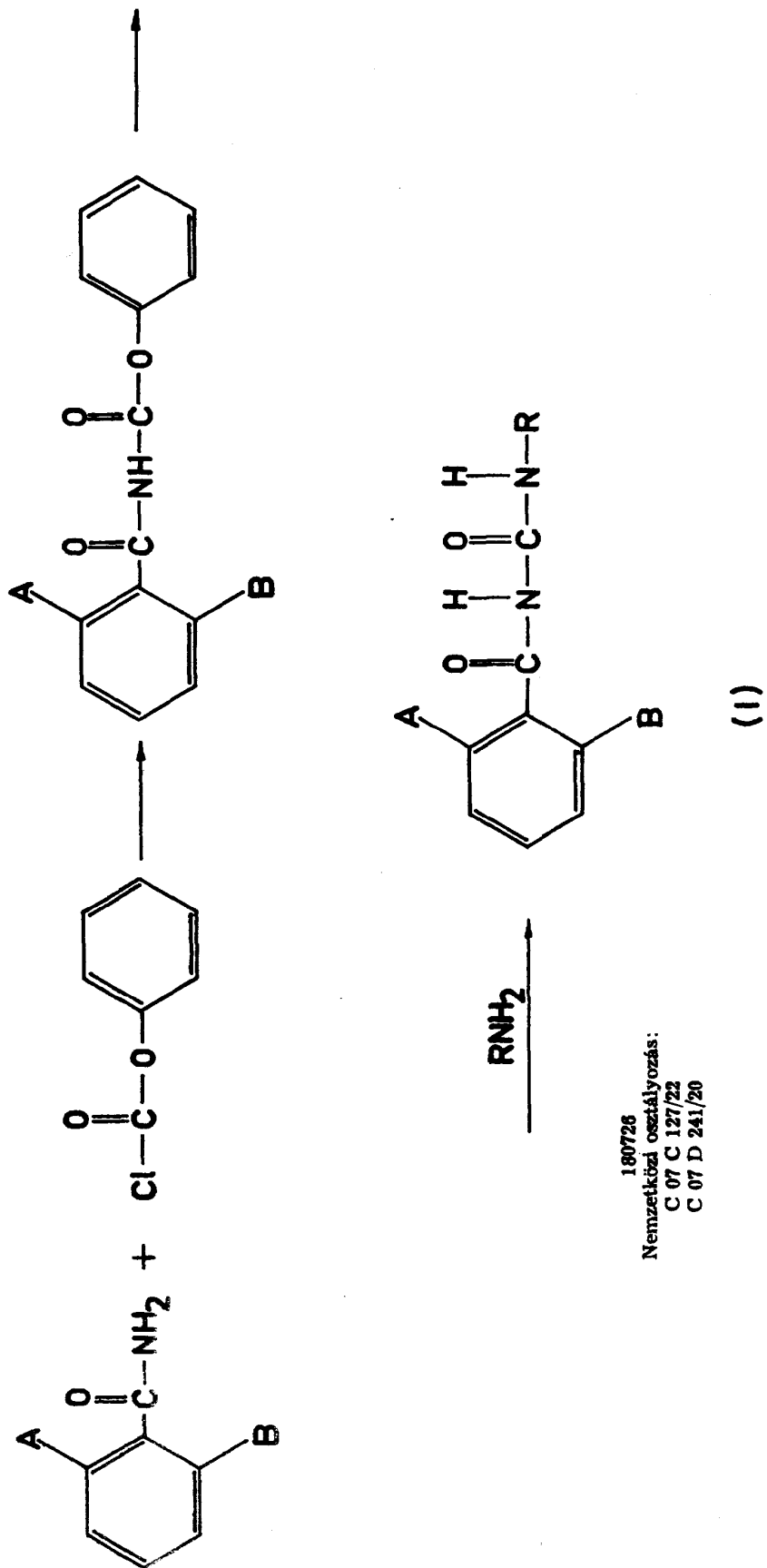
(2 rajz)



180726
Nemzetközi osztályozás:
C 07 C 127/22
C 07 D 241/20



1. Reakcióvázlat



180726
Nemzetközi osztályozás:
C 07 C 127/22
C 07 D 241/20