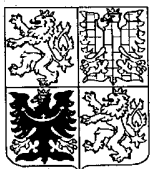


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 05.03.1998

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 12.03.1997

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1997/815848

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 12.01.2000
(Věstník č. 1/2000)

(86) PCT číslo: PCT/EP98/01226

(87) PCT číslo zveřejnění: WO98/40358

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 3197

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 231/10

C 07 D 231/44

C 07 D 231/38

C 07 C 317/48

C 07 C 317/44

C 07 C 255/65

(71) Přihlašovatel:

RHONE-POULENC AGRO, Lyon, FR;

(72) Původce:

Newsome Peter Wyatt, Chapel Hill, NC, US;

(74) Zástupce:

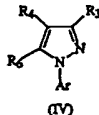
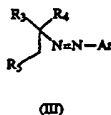
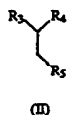
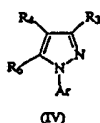
Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7,
170 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob přípravy pyrazolových derivátů

(57) Anotace:

Způsob přípravy sloučenin vzorce IV, kde R_3 , R_4 , R_6 a Ar mají specifický význam, pomocí reakce sloučeniny I se sloučeninou II podle reakčního schématu. Sloučeniny vzorce IV jsou vhodné jako pesticidy.



ZPŮSOB PŘÍPRAVY PYRAZOLOVÝCH DERIVÁTŮ

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nového způsobu přípravy pesticidně aktivních látek a jejich meziproduktů. Přesněji se předkládaný vynález týká způsobu přípravy 1-arylsubstituovaných pyrazolů.

Dosavadní stav techniky

Pro přípravu uvedených derivátů byla v literatuře popsána řada výrobních postupů, například v mezinárodních patentových přihláškách WO 87/03781, WO 93/06089 a WO 94/21606; v evropských patentových přihláškách 0295117, 0403300, 0385809 a 0679650; amerických patentech 5232940 a 5236938 a německé patentové přihlášce 19511269.

~~Fenylazosloučeniny vznikají z diazoniových solí a aktivních methylenových sloučenin Japp-Klingemannovou reakcí, která je souhrnně popsána v Org. React., Vol. 10, str. 143-178 (1959) a která je v literatuře známá od roku 1887. Fenylazosloučeniny se typicky neizolují, ale nechají se in situ reagovat s bázi, což vede k eliminaci odstupující skupiny a vzniku odpovídajícího hydrazonu. Pokud je fenylazomeziprodukt vhodně substituovaný, nastane spontánní cyklizační reakce za vzniku 3,5-disubstituovaného 4-protio-pyrazolu, což je 3,5-disubstituovaný 4-nesubstituovaný pyrazol. Pokud se požaduje 3,4,5-trisubstituovaný pyrazol, je nutná v následujících krocích další substituce.~~

Podstata vynálezu

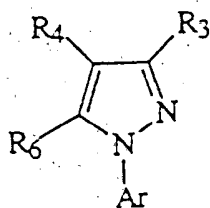
Předmětem podle předkládaného vynálezu je získání nového způsobu výroby arylpyrazolových derivátů.

Dalším předmětem podle předkládaného vynálezu je získání jednoduchého způsobu přípravy, pokud možno jednoduššího než je stávající způsob.

Tyto předměty jsou dosaženy podle předkládaného vynálezu jako celek nebo jeho část.

Tento vynález poskytuje nový a účinnější způsob přímé přípravy 3,4,5-trisubstituovaných-1-arylpyrazolů. Překvapivě bylo zjištěno, že cyklizace některých arylazointermediátů probíhá tak, že dochází ke zpětnému navázání odstupující skupiny (která se normálně u tohoto typu reakcí ztrácí) na C-4 pyrazolu, což poskytuje přímou cestu k 3,4,5-trisubstituovaným-1-arylpyrazolům. To umožňuje výhodně snížit počet reakčních kroků potřebných pro přípravu požadovaných pesticidně aktivních 3,4,5-trisubstituovaných-1-arylpyrazolových derivátů a potažmo znamená, že při přípravě těchto sloučenin vzniká méně chemického odpadu a že může být nižší spotřeba elektrické energie. To zároveň pomáhá snížit náklady na výrobu pesticidně aktivních 1-arylpyrazolových derivátů.

Předkládaný vynález poskytuje způsob přípravy 1-arylpyrazolů vzorce IV,



(IV)

kde

Ar je popřípadě substituovaná fenylová skupina nebo popřípadě substituovaná pyridylová skupina;

R₃ je skupina -C(O)R₈, skupina -CN, skupina -CO₂H, skupina -C(O)NHR₈, skupina -CHO, -C(O)CO₂R₈, skupina -S(O)_mR₈, skupina -C(O)CH₂Het, skupina Het, skupina -C(O)CH₂R₉, skupina -C(O)-(alkyl) obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, skupina -C(O)(halogenalkyl) obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, -C(O)styrylová skupina, atom halogenu, skupina -C(O)-



OR_2 , skupina $-P(O)(OR_2)_2$, skupina $-P(S)(OR_2)_2$, nitroskupina, skupina R_3 nebo $-S(O)_m$ styrylová skupina;

R_4 je stejné, jako bylo definováno pro R_3 , kromě skupiny $-CN$ a atomu halogenu; m je 0, 1 nebo 2;

R_5 je aminoskupina, hydroxylová skupina nebo methylová skupina;

R_6 je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina R_7 nebo skupina Het;

Het je pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický kruh, který obsahuje jeden až tři kruhové heteroatomy, které jsou stejné nebo různé a jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom síry a atom kyslíku, každý atom uhlíku jmenovaného kruhu je nesubstituovaný nebo substituovaný atomem halogenu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, haloalkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkoxykupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, kyanoskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, N-(alkyl)aminoskupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N,N-di-(alkyl)aminoskupinou obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylovou skupinou, skupinou $-S(O)_m(alkyl)$ obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo skupinou $-S(O)_m(halogenalkyl)$ obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; a

R_7 je fenylová skupina popřípadě substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, haloalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkoxykupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina, N-(alkyl)aminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N,N-di-(alkyl)aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylová skupina, skupina $-S(O)_m(alkyl)$ obsa-

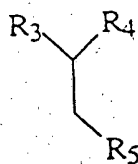
hující 1 až 6 atomů uhlíku nebo skupina $-S(O)_m$ (halogenalkyl) obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

kde jmenovaný způsob zahrnuje:

(a) reakci sloučeniny vzorce I

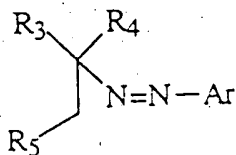


kde Ar je stejné, jako bylo definováno výše a X je kompatibilní anion, se sloučeninou vzorce II



(II)

kde R_3 a R_4 jsou stejné, jako bylo definováno výše a R_5 je kyanoskupina, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$ nebo skupina $-\text{C}(\text{O})$ (alkyl) obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, za vzniku sloučeniny vzorce III



(III)

kde R_3 , R_4 , R_5 a Ar jsou stejné, jako bylo definováno výše; a

(b) přesmyk takto získané sloučeniny vzorce III za vzniku sloučeniny vzorce IV.

Termíny použité v popisu mají následující významy:

„alkylová skupina“ je přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

„halogenalkylová skupina“ obsahuje přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, který nese jeden nebo více atomů halogenu, které jsou stejné nebo různé;

„alkoxyskupina“ je přímá nebo rozvětvená alkokyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

„halogenalkoxyskupina“ je skupina obsahující přímý nebo rozvětvený alkoxyřetězec obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nesoucí jeden nebo více atomů halogenu, které jsou stejné nebo různé;

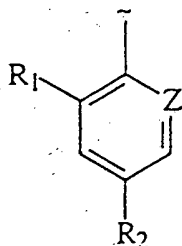
„atom halogenu“ je atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu.

Je třeba poznamenat, že R_4 nemůže být kyanoskupina nebo atom halogenu, protože ve vzorci III výše nemůže při přesmyku kyanoskupina nebo atom halogenu migrovat na sousední atom uhlíku za vzniku sloučeniny vzorce IV výše.

X může být jakýkoli anion kompatibilní s obecnými reakčními podmínkami. Mezi příklady vhodných skupin patří hydrogensíranová skupina (HSO_4), atom halogenu, skupina BF_4 , skupina ZnCl_3 a skupina CoCl_3 . X je s výhodou atom halogenu nebo hydrogensíranová skupina.

Pokud je Ar fenylová skupina, obsahuje 0 až 5 substituentů. Pokud je Ar pyridylová skupina, obsahuje 0 až 4 substituenty. S výhodou Ar obsahuje 1 až 3 substituenty. V každém případě jsou případné substituenty Ar s výhodou vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, kyanoskupina, nitroskupina, halogenalkylová skupina, halogenalkoxyskupina, skupina $\text{S(O)}_m\text{CF}_3$, skupina SF_5 a skupina R_{10} , kde m je definováno výše a R_{10} je definováno níže.

S výhodou je Ar skupina obecného vzorce



kde:

Z je trojvazný atom dusíku nebo skupina C-R₇, ostatní tři vazby atomu uhlíku tvoří část atomického kruhu;

R₁ a R₇ jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo atom halogenu, nebo kyanoskupina nebo nitroskupina;

R₂ je atom halogenu, halogenalkylová skupina, halogenalkoxy- skupina, skupina S(O)_mCF₃, skupina SF₅ nebo skupina R₁₀; a

R₁₀ je fenylová skupina popřípadě obsahující jeden až pět substituentů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu; alkylová skupina; halogenalkylová skupina; kyanoalkylová skupina; kyanoskupina; nitroskupina; aminoskupina; hydrazinoskupina; alkoxyskupina; halogenalkoxyskupina; halogenalkylkarbonylová skupina; formylová skupina; alkylkarbonylová skupina; thiokarbamoylová skupina; karbamoylová skupina; alkoxykarbonylová skupina; skupina SF₅; a skupina R₈S(O)_m (s výhodou je substituent v poloze 4 atom halogenu, halogenalkylová skupina nebo halogenalkoxyskupina); dva sousední substituenty na fenylové skupině jsou popřípadě spojeny za vzniku 1,3-butadienylénové skupiny (-CH=CH-CH=CH-), methylenedioxy- skupiny (-O-CH₂-O-) nebo halogenmethylenedioxy- skupiny (například -O-CF₂-O-) tak, že tvoří cyklus, který je ve vicinální poloze k fenylovému kruhu.

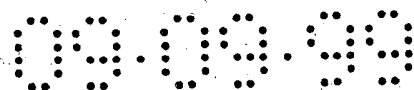
Následují další výhodná provedení podle vynálezu, zejména pokud Ar je jedna z výhodných skupin uvedených výše:

R₃ je kyanoskupina nebo skupina -COR₈; a/nebo

R₄ je skupina -S(O)_mR₉, -S(O)_malkylová skupina nebo -S(O)_mhalogenalkylová skupina; a/nebo

R₅ je kyanoskupina; a/nebo

R₆ je aminoskupina.



Dále jsou uvedeny významy různých substituentů, které představují příklady sloučenin vzorce I až IV výše. V tabulce znamená zkratka „Ph“ fenylovou skupinu; „Pyr“ znamená pyridylovou skupinu; „Et“ znamená ethylovou skupinu.

Ar	X	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
2,6-Cl ₂ -4-CF ₃ Ph	HSO ₄	COCH ₃	SO ₂ (4-Cl Ph)	CN	NH ₂
2,6-Cl ₂ -4-CF ₃ Ph	HSO ₄	CN	SO ₂ (4-Cl Ph)	CN	NH ₂
2,6-Cl ₂ -4-CF ₃ Ph	HSO ₄	CN	CO ₂ Et	CN	NH ₂
2,6-Cl ₂ -4-CF ₃ Ph	HSO ₄	CN	SOCF ₃	CN	NH ₂
2,6-Cl ₂ -4-CF ₃ Ph	HSO ₄	CN	SOCH ₃	CN	NH ₂
2,6-Cl ₂ -4-OCF ₃ Ph	Cl	Cl	SOCF ₃	CN	NH ₂
2,6-Cl ₂ -4-CF ₃ Ph	HSO ₄	CN	SOEt	CN	NH ₂
2,6-Cl ₂ -4-CF ₃ Ph	HSO ₄	CN	P(O)(OEt) ₂	CN	NH ₂
2,6-Cl ₂ -4-CF ₃ Ph	Cl	CN	SO ₂ CF ₃	CN	NH ₂
2,6-Cl ₂ -4-CF ₃ Ph	HSO ₄	SO(4-Cl Ph)	COCH ₃	CN	NH ₂
2,6-Cl ₂ -4-CF ₃ Ph	HSO ₄	CN	COCF ₃	CN	NH ₂
2,6-Cl ₂ -4-CF ₃ Ph	HSO ₄	CN	NO ₂	CN	NH ₂
2,6-Cl ₂ -4-CF ₃ Ph	HSO ₄	NO ₂	COCH ₃	CN	NH ₂
2,6-Cl ₂ -4-CF ₃ Ph	HSO ₄	SO ₂ (2-thienyl)	COCH ₃	CN	NH ₂
2,6-Cl ₂ -4-CF ₃ Ph	HSO ₄	COCH ₃	SO ₂ (2-thienyl)	CN	NH ₂
2,6-Cl ₂ -4-(4-Cl Ph) Ph	HSO ₄	CN	SOCF ₃	CN	NH ₂
2,6-Cl ₂ -4-CF ₃ Ph	HSO ₄	Br	COCH ₃	CN	NH ₂
2,6-Cl ₂ -4-CF ₃ Ph	HSO ₄	Br	COPh	CN	NH ₂
2,6-Cl ₂ -4-CF ₃ Ph	HSO ₄	CN	CO(2-furyl)	CN	NH ₂
2,6-Cl ₂ -4-CF ₃ Ph	HSO ₄	CN	SOCF ₃	CN	NH ₂
2,6-Cl ₂ -4-SF ₅ Ph	HSO ₄	COCH ₃	SO ₂ (4-Cl Ph)	CN	NH ₂
2,6-Cl ₂ -4-SF ₅ Ph	HSO ₄	CN	SO ₂ (4-Cl Ph)	CN	NH ₂
2,6-Cl ₂ -4-SF ₅ Ph	HSO ₄	CN	CO ₂ Et	CN	NH ₂
2,6-Cl ₂ -4-SF ₅ Ph	HSO ₄	CN	SOCF ₃	CN	NH ₂
2,6-Cl ₂ -4-SF ₅ Ph	HSO ₄	CN	SOCH ₃	CN	NH ₂



Ar	X	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
2,6-Cl ₂ -4-SF ₅ Ph	Cl	Cl	SOCF ₃	CN	NH ₂
2,6-Cl ₂ -4-SF ₅ Ph	HSO ₄	CN	SOEt	CN	NH ₂
2,6-Cl ₂ -4-SF ₅ Ph	HSO ₄	CN	P(O)(OEt) ₂	CN	NH ₂
2,6-Cl ₂ -4-(4CF ₃ Ph) Ph	HSO ₄	CN	SOCF ₃	CN	NH ₂
2,6-Cl ₂ -4-(4-OCF ₃ Ph) Ph	HSO ₄	CN	SOCF ₃	CN	NH ₂
2,6-Cl ₂ -4-O Ph	HSO ₄	CN	SOCF ₃	CN	NH ₂
2,6-Cl ₂ -4-(4-SCF ₃ Ph) Ph	HSO ₄	CN	SOCF ₃	CN	NH ₂

Postup podle předkládaného vynálezu se provádí obecně ve dvou krocích, ačkoli jej lze realizovat i jako kontinuální proces zahrnující *in situ* přesmyk sloučeniny vzorce (III) za získání sloučeniny vzorce (IV). Tento *in situ* proces může být výhodný, pokud tvoří část výrobního postupu, protože může vyloučit potřebu izolace meziprojektu vzorce (II).

V prvním kroku se nechá reagovat diazoniová sůl (I) se sloučeninou (II) v rozpouštědle. Výhodná jsou protická rozpouštědla jako methanol, ethanol a octová kyselina. Reakce se popřípadě provádí v přítomnosti báze při teplotě mezi 0 a 120 °C, s výhodou mezi 0 a 25 °C, za získání azosloučeniny (III). Pokud se v tomto kroku použije báze, může být organická jako pyridin nebo triethylamin nebo anorganická jako uhličitán draselný nebo hydroxid sodný a její množství je obecně od 1 do 25 ekvivalentů [základem je molární ekvivalent sloučeniny vzorce (I)], s výhodou 1 až 5 ekvivalentů.

V druhém kroku reakčního postupu se azosloučenina (III) rozpustí ve vhodném rozpouštědle a popřípadě se podrobí působení až 20 ekvivalentů báze, s výhodou 5 ekvivalentů báze, za získání přesmyknutého pyrazolu vzorce (IV). Reakční teplota pro tento krok je od 0 do 120 °C, s výhodou od 0 do 25 °C. Rozpouštědlo může být protické jako methanol, ethanol nebo octová kyselina nebo s výhodou aprotické jako dichlormethan, tetrahydrofuran nebo toluen. Vhodné báze mohou být organické (jako pyridin, triethylamin nebo piperidin), anorganické (jako

hydroxid sodný, uhličitan draselný, hydrid sodný) nebo organo-kovové (jako t-butoxid draselný, methoxid sodný, lithiumdiisopropylamid). Výhodné jsou organické nebo organokovové báze.

Sloučenina vzorce (III) uvedená výše je obecně přítomna v molárním přebytku. S výhodou jsou přítomny 1 až 2 moly sloučeniny vzorce (III), výhodněji 1,05 až 1,1 molu.

Sloučeniny vzorce (III), kde Ar, R₃, R₄ a R₅ jsou definovány výše, jsou (za předpokladu, že pokud R₃ a R₅ jsou obě kyanoskupiny, R₄ není -C(O)OR₈) nové, a proto tvoří součást podle předkládaného vynálezu.

Sloučeniny vzorce (II) lze připravit reakcí sloučeniny vzorce (V):



kde R₃ a R₄ jsou definovány výše, se sloučeninou vzorce R₅CH₂L, kde R₅ je definováno výše a L je odstupující skupina, v přítomnosti báze. Příklady vhodných odstupujících skupin jsou atom halogenu a tosylová skupina (s výhodou atom halogenu). Báze je obecně silná báze (např. hydrid sodný nebo n-butyllithium) a reakce se obecně provádí v aprotickém rozpouštědle (např. tetrahydrofuran) při teplotě od -78 °C do 0 °C. Sloučeniny vzorce (II), kde R₅ je kyanoskupina a R₃ a R₄ jsou definovány výše (za předpokladu, že pokud R₃ je kyanoskupina, pak R₄ není skupina -C(O)OR₈), jsou rovněž nové, a proto tvoří další součást podle předkládaného vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady nejsou limitující a vynález pouze ilustrují.

Příklad 1

Příprava 3-(4-chlorfenylsulfonyl)-4-kyanobutan-2-onu

Do 300 ml reakční baňky se předloží 2,4 g (59,3 mmol) hydridu sodného (60% disperze v oleji) a 10 ml hexanu. Hexan se odstraní pipetou a nahradí se 60 ml suchého tetrahydrofuranu (THF). Suspenze se ochladí na -15°C a přikapávací nálevkou se během 20 minut přidá roztok 12,0 g (51,6 mmol) 4-chlorfenylsulfonylacetonu v 50 ml tetrahydrofuranu za udržování reakční teploty pod -12°C . Vzniklý žlutý roztok se vyjme z chladicí lázně a míchá se při teplotě místnosti 30 minut. Roztok se pak opět ochladí na -5°C a po kapkách se z přikapávací nálevky přidá 3,8 ml (54,1 mmol) bromacetonitrilu. Po 5 minutách se reakční směs vyjme z chladicí lázně a míchá se přes noc při teplotě místnosti. Potom se směs rozloží 1 ml nasyceného chloridu amonného a převede se pomocí 100 ml dichlormethanu do dělicí nálevky obsahující 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Organická vrstva se oddělí a vodná se extrahuje ještě jednou 50 ml dichlormethanu. Spojené organické vrstvy se pak vysuší síranem sodným, filtrují, zahustí a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu pomocí směsi 1:1 hexan:dichlormethan. Izolace poskytne 8,2 g (59% výtěžek) 3-(4-chlorfenylsulfonyl)-4-kyanobutan-2-onu jako žlutého oleje, který má čistotu 90 % (HPLC). ^1H NMR (CDCl_3) odpovídá tomu, že je hlavní složkou požadovaná látka: d 7,6 (m, 4H), 4,42 (dd, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,48 (s, 3H).

Příklad 2

Příprava 3-(4-chlorfenylsulfonyl)-3-[(2,6-dichlor-4-trifluor-methylfenyl)azo]-4-kyanobutan-2-onu

Do 250ml reakční baňky se předloží 2,0 g (35,7 mmol) pecek hydroxidu draselného a pak 30 ml vody a 30 ml methanolu. K tomuto roztoku se přidá 6,9 g (25,5 mmol) 3-(4-chlorfenylsulfonyl)-4-kyanobutan-2-onu. Po homogenizaci se do reakční směsi najednou přidá 23,2 mmol hydrogensulfátové diazoniové soli 2,6-dichlor-4-trifluormethylanilinu. Po 45minutovém míchání při teplotě místnosti se směs zpracuje přidáním vody a dichlormethanu. Vrstvy se oddělí a organická se ještě jednou extrahuje dichlormethanem (50 ml). Spojené organické vrstvy se pak vysuší síranem sodným, filtrují, zahustí a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu pomocí směsi hexanu a ethylacetátu. Izolace poskytne 5,1 g (výtěžek 43 %) sloučeniny z nadpisu jako sklovité polotuhé látky. HPLC ukázala čistotu 98 % a ^1H NMR potvrdilo požadovaný produkt: d 7,6 (m, 4H), 7,65 (s, 2H), 3,3 (dd, 2H), 2,42 (s, 3H).

Příklad 3

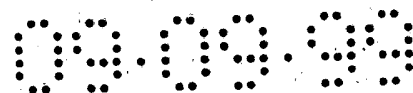
Příprava 3-acetyl-5-amino-4-(4-chlorfenyl)sulfonyl-1-(2,6-dichlor-4-trifluormethylfenyl)pyrazolu

K 0,51 g (1,0 mmol) 3-(4-chlorfenylsulfonyl)-3-(2,6-dichlor-4-trifluormethylfenylazo)-4-kyanobutan-2-onu rozpuštěného v 10 ml dichlormethanu se přidají dvě kapky triethylaminu. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a pak se zpracuje přidáním dalšího dichlormethanu a promytím vodou. Organická vrstva se oddělí, vysuší síranem sodným, filtruje, zahustí za získání 0,55 g sloučeniny z nadpisu, která má podle HPLC 94% čistotu a teplotu tání 158 °C.

Příklad 4

Příprava 2-(4-chlorfenylsulfonyl)sukcinnitrilu

Do 500ml reakční baňky se předloží 2,0 g (51,0 mmol) hydridu sodného (60% disperze v oleji) a 20 ml hexanu. Hexan se odstraní pipetou a nahradí 90 ml suchého tetrahydrofuranu (THF). Suspenze se ochladí na 0 °C a během 10 minut se z přikapávací



nálevky přidá roztok 10,0 g (46,4 mmol) 4-chlorfenylsulfonylacetonitrilu v 90 ml tetrahydrofuranu (reakční teplota se udržuje pod 12 °C). Vzniklý roztok se vyjme z chladicí lázně a míchá se při teplotě místnosti 40 minut. Potom se znovu ochladí na 0 °C a po kapkách se z příkapávací nálevky přidá roztok 3,4 ml (48,7 mmol) bromacetonitrilu v 5 ml tetrahydrofuranu. Po 5 minutách se reakční směs vyjme z chladicí lázně a 2 hodiny se míchá při teplotě místnosti. Potom se rozloží 1 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a zahustí se na olej, který se převede 150 ml dichlormethanu do dělicí nálevky obsahující 120 ml vody. Organická vrstva se oddělí a ještě jednou promyje 120 ml vody a jednou 120 ml nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se pak vysuší síranem sodným, zfiltruje, zahustí a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu pomocí směsi 85:15 hexan:ethylacetát. Izolace poskytne 1,4 g (12% výtěžek) sloučeniny z nadpisu jako žlutého prášku, který vykazuje podle HPLC 96% čistotu a teplotu tání 130-137 °C.

Příklad 5

Příprava 2-(4-chlorfenylsulfonyl)-2-(2,6-dichlor-4-trifluormethyl)fenylazosukcinnitrilu

Do 50ml reakční baňky se předloží 0,45 g (1,77 mmol) 2-(4-chlorfenylsulfonyl)sukcinnitrilu v 15 ml methanolu. Po homogenizaci se do reakční směsi najednou přidá 1,61 mmol hydrogensulfátové diazoniové soli 2,6-dichlor-4-trifluormethylanilinu. Směs se 45 minut míchá při teplotě místnosti, a pak se zpracuje přidáním nasyceného roztoku chloridu sodného a dichlormethanu. Vrstvy se oddělí a organická se pak vysuší síranem sodným, zfiltruje, zahustí a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu pomocí směsi 90:10 hexan:ethylacetát. Izolace poskytne 0,33 g (42 %) sloučeniny z nadpisu jako červené krystalické látky, jejíž ¹⁹F NMR ukazuje čistotu přes 95 %. Teplota tání 45-50 °C.

Příklad 6

Příprava 5-amino-3-kyano-4-(4-chlorfenylsulfonyl)-1-(2,6-dichlor-4-trifluormethylfenyl)pyrazolu

K 0,3 g (0,61 mmol) 2-(4-chlorfenylsulfonyl)-2-(2,6-dichlor-4-trifluormethyl)fenylazosukcinnitrilu ve 20 ml dichlormethanu se přidají tři kapky triethylaminu. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, a pak se zpracuje zředěním dichlormethanem a promytím vodou. Vrstvy se oddělí a vodná se ještě jednou extrahuje dichlormethanem. Spojené organické vrstvy se pak vysuší síranem sodným, zfiltrují, zahustí a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu pomocí směsi 90:10 hexan:ethylacetát. Izolace poskytne 0,14 g (47% výtěžek) sloučeniny z nadpisu jako oranžové pěny, která má podle HPLC 100% čistotu a teplotu tání 90-95 °C.

Příklad 7

Příprava ethyl-2,3-dikyano-2-(2,6-dichlor)-4-trifluormethyl-fenylazopropionátu

Roztok 22,1 mmol ethyldikyanopropionátu ve 20 ml absolutního ethanolu se ochladí na 0 °C a z přikapávací nálevky se během 15 minut přidá 20,9 mmol hydrogensulfátu diazoniové soli 2,6-dichlor-4-trifluormethylanilinu. Směs se vytemperuje na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Potom se zpracuje přidáním vody a dichlormethanu. Vrstvy se oddělí a vodná se ještě jednou extrahuje dichlormethanem. Spojené organické vrstvy se pak jednou promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným, zfiltrují, zahustí a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu pomocí směsi 90:10 hexan:ethylacetát. Izolace poskytne 2,7 g (33 %) sloučeniny z nadpisu jako červeného viskózního oleje, který obsahuje 82 % požadovaného azoproduktu a 13 % odpovídajícího hydrazonu. ^1H NMR (CDCl_3) potvrdilo jako hlavní složku požadovaný produkt: δ 7,70 (s, 2H), 4,44 (m, 2H), 3,58 (kv, 2H), 1,39 (t, 3H).

Příklad 8

Příprava 5-amino-3-kyano-1-(2,6-dichlor-4-trifluormethylfenyl)-4-karboethoxypyrazolu

Do 100ml reakční baňky se předloží 0,51 g (1,30 mmol) ethyl-2,3-dikyano-2-(2,6-dichlor-4-trifluormethyl)fenylazopropionátu ve 20 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se ochladí na -78°C a najednou se přidá 0,52 (1,30 mmol) hydridu sodného (60% disperze v oleji). Reakční směs se přes noc vytemperuje na teplotu místnosti. Potom se přidají 2 g silikagelu a 40 ml ethylacetátu, kaše se zahustí a chromatograficky se čistí za eluce směsí 90:10 hexan:ethylacetát (1 litr) a 80:20 (2 litry). izolace poskytne 0,16 g (38% výtěžek ze základu výchozí látky o čistotě 82 %) pevné látky, která má podle HPLC 99% čistotu a teplotu tání $201,5-202,5^{\circ}\text{C}$.

Příklad 9

Příprava hydrogensulfátu diazoniové soli 2,6-dichlor-4-trifluormethylanilinu

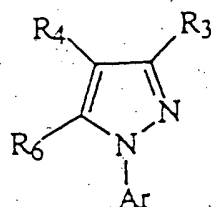
Do 100ml reakční baňky se předloží 5,3 g (23,2 mmol) 2,6-dichlor-4-trifluormethylanilinu rozpuštěného v 45 ml ledové octové kyseliny. Roztok se ochladí směsí vody a ledu, a pak se najednou přidá 3,8 g (30,1 mmol) nitrosylsírové kyseliny. Směs se vyjme z ledové lázně a míchá se 2 hodiny při teplotě místnosti. Vzniklá diazoniová sůl se použije bez čištění.

Sloučeniny vzorce (IV) připravené postupem podle předkládaného vynálezu jsou využitelné jako pesticidy.

I když byl vynález popsán pomocí různých výhodných provedení, odborníci mohou jistě uznat, že bez překročení rámce vynálezu lze provést řadu modifikací, substitucí, vynechání a změn. Proto je rozsah podle vynálezu vymezen pouze následujícími patentovými nároky včetně jejich ekvivalentů.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce IV:



(IV)

kde:

Ar je popřípadě substituovaná fenylová skupina nebo popřípadě substituovaná pyridylová skupina;

R_3 je skupina $-C(O)R_8$, skupina $-CN$, skupina $-CO_2H$, skupina $-C(O)NHR_8$, skupina $-CHO$, $-C(O)CO_2R_8$, skupina $-S(O)_mR_8$, skupina $-C(O)CH_2Het$, skupina Het , skupina $-C(O)CH_2R_9$, skupina $-C(O)(alkyl)$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, skupina $-C(O)(halogenalkyl)$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, $-C(O)$ styrylová skupina, atom halogenu, skupina $-C(O)OR_8$, skupina $-P(O)(OR_8)_2$, skupina $-P(S)(OR_8)_2$, nitroskupina, skupina R_9 nebo $-S(O)_m$ styrylová skupina;

R_4 je stejné, jako bylo definováno pro R_3 , kromě skupiny $-CN$ a atomu halogenu;

m je 0, 1 nebo 2;

R_6 je aminoskupina, hydroxylová skupina nebo methylová skupina;

R_8 je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina R_9 nebo skupina Het ;

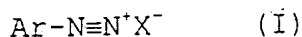
Het je pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický kruh, který obsahuje jeden až tři kruhové heteroatomy, které jsou stejné nebo různé a jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří

atom dusíku, atom síry a atom kyslíku, každý atom uhlíku jmenovaného kruhu je nesubstituovaný nebo substituovaný atomem halogenu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, haloalkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkoxy skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, kyanoskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, N-(alkyl)amino skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N,N-di(alkyl)aminoskupinou obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylovou skupinou, skupinou $-S(O)_m(alkyl)$ obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo skupinou $-S(O)_m(halogenalkyl)$ obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; a

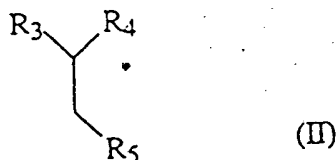
R_3 je fenylová skupina popřípadě substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina, N-(alkyl)aminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N,N-di(alkyl)aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylová skupina, skupina $-S(O)_m(alkyl)$ obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo skupina $-S(O)_m(halogenalkyl)$ obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje:

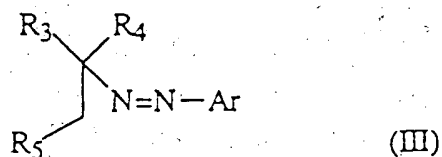
(a) reakci sloučeniny vzorce I



kde Ar je stejné, jako bylo definováno výše a X je kompatibilní anion, se sloučeninou vzorce II



kde R_3 a R_4 jsou stejné, jako bylo definováno výše a R_5 je kyanoskupina, skupina $-C(O)OR_8$ nebo skupina $-C(O)(\text{alkyl})$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, za vzniku sloučeniny vzorce III



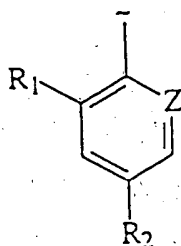
kde R_3 , R_4 , R_5 a Ar jsou stejné, jako bylo definováno výše; a

(b) přesmyk takto získané sloučeniny vzorce III v protickém nebo aprotickém rozpouštědle, v přítomnosti báze, za vzniku odpovídající sloučeniny vzorce IV.

2. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m , že Ar je fenylová skupina obsahující 0 až 5 substituentů nebo pyridylová skupina obsahující 0 až 4 substituenty, každý substituent, pokud je přítomen, je vybrán ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, kyanoskupina, nitroskupina, halogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina $S(O)_mCF_3$, skupina SF_5 a skupina R_{10} ; a R_{10} je fenylová skupina popřípadě obsahující jeden až pět substituentů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu; alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; halogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; kyanoalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku; kyanoskupina; nitroskupina; aminoskupina; hydrazinoskupina; alkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; halogenalkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; halogenalkylkarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku; formylová skupina; alkylkarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku; thiokarbamoylová skupina; karbamoylová skupina; alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku; skupina SF_5 ; a skupina $R_8S(O)_m$; dva sousední substituenty na fenylové

skupině jsou popřípadě spojeny za vzniku 1,3-butadienylénové skupiny, methylenedioxy skupiny nebo halogenmethylenedioxy skupiny..

3. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 nebo 2 v y z n a č u - j í c í s e t í m , že Ar má vzorec:



Z je trojvazný atom dusíku nebo skupina C-R₇, ostatní tři vazby atomu uhlíku tvoří část aromatického kruhu;

R₁ a R₇ jsou nezávisle na sobě atom vodíku, atom halogenu, kyanoskupina nebo nitroskupina; a

R₂ je atom halogenu, halogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina S(O)_mCF₃, skupina SF₃ nebo skupina R₁₀.

4. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 3 v y z n a č u - j í c í s e t í m , že R₃ je kyanoskupina nebo skupina -C(O)R₈.
5. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 4 v y z n a č u - j í c í s e t í m , že R₄ je skupina S(O)_mR₉, kde R₉ je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo skupina R₉.
6. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 5 v y z n a č u j í c í s e t í m , že molární poměr sloučeniny vzorce I:sloučenině vzorce II je 1:1 až 1:2.
7. Sloučenina, kterou je:

3-(4-chlorfenylsulfonyl)-3-(2,6-dichlor-4-trifluormethyl-
fenylazo)-4-kyanobutan-2-on; nebo

2-(4-chlorfenylsulfonyl)-2-(2,6-dichlor-4-trifluormethyl)-
fenylazosukcinnitril.