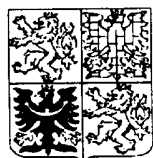


(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1649-96**

(22) Přihlášeno: **12. 11. 91**

(30) Právo přednosti:

16. 11. 90 GB 90/9024992
16. 11. 90 GB 90/9024960
16. 05. 91 GB 91/9110592
14. 06. 91 GB 91/9112833
14. 06. 91 GB 91/9112832
27. 06. 91 GB 91/9113914
27. 06. 91 GB 91/9113911

(40) Zveřejněno: **18. 02. 98**

(Věstník č. 2/98)

(47) Uděleno: **28. 11. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **18. 02. 98**

(Věstník č. 2/98)

(86) PCT číslo: **PCT/GB91/01989**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 307/83

(73) Majitel patentu:

ZENECA Limited, London, GB;

(72) Původce vynálezu:

Jones John David, Bury, GB;
DeBoos Gareth Andrew, Ramsbottom, GB;
Wilkinson Paul, Manchester, GB;
Cox Brian Geoffrey, Poynton, GB;

(74) Zástupce:

Traplová Jarmila JUDr., Přístavní 24, Praha
7, 17000;

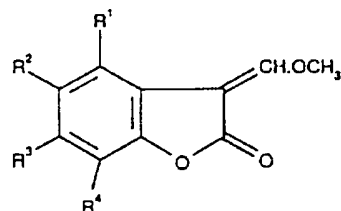
(54) Název vynálezu:

Způsob výroby

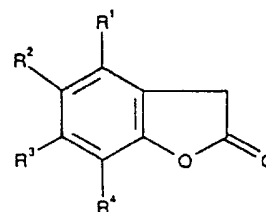
3-(alfa-methoxy)methylenbenzofuranonů

(57) Anotace:

Způsob výroby 3-(alfa-methoxy)methylenbenzofuranonů obecného vzorce II, kde symboly R^1 , R^2 , R^3 a R^4 nezávisle na sobě jsou vždy vodík, halogen, (C_1-C_4) -alkyl, (C_1-C_4) -alkoxyl, acetoxykupina nebo acylová skupina, při kterém se sloučenina obecného vzorce XIV, ve kterém mají symboly R^1 , R^2 , R^3 a R^4 výše definovaný význam, podrobí reakci s trimethylorthoformátem. Tento způsob se výhodně provádí za přítomnosti anhydridu kyseliny.



(II)



(XIV)

Způsob výroby 3-(alfa-methoxy)methylenbenzofuranonůOblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby určitých 3-(alfa-methoxy)methylenbenzofuranonů, které lze použít jako meziprodukty pro výrobu fenoxypyrimidinových sloučenin, které lze dále použít při výrobě fungicidů.

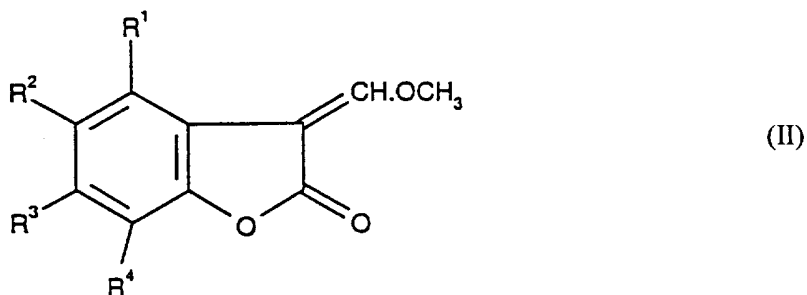
Dosavadní stav techniky

Je známo, že 3-(alfa-methoxy)methylenbenzofuran-2(3H)-on může být připraven methylovací 3-formylbenzofuran-2(3H)-onu buď diazomethanem, nebo methanolickou kyselinou sírovou (J. A. Elix a B. A. Ferguson v Australian Journal of Chemistry 26 (5), 1079 až 91 (1973)).

Pokusy formylovat benzofuran-2(3H)-on byly popsány jako neúspěšné (A. D. Harmon a C. R. Hutchinson v Journal of Organic Chemistry 40 (24), 3474 až 3480 (1975)).

Podstata vynálezu

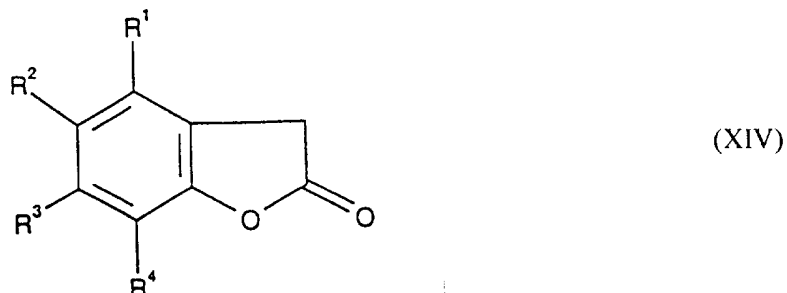
Předmětem vynálezu je způsob výroby sloučenin obecného vzorce II



ve kterém

symbols R^1 , R^2 , R^3 a R^4 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, acetoxyskupinu nebo acylovou skupinu, jako je alkanoylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, například acetylová skupina, nebo benzoylová skupina, ve které je fenylová část popřípadě substituována halogenem, alkoxylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

který spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce XIV



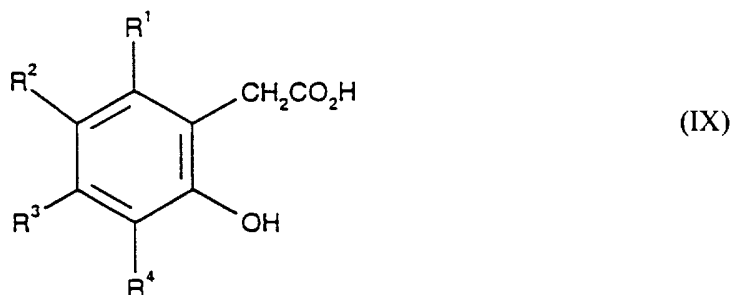
ve kterém mají symboly R^1 , R^2 , R^3 a R^4 výše definovaný význam, podrobí reakci s trimethylorthoformiátem.

Výše uvedená reakce se s výhodou provádí za přítomnosti aktivačního činidla, například anhydridu kyseliny.

Alkylové skupiny a alkylové části alkoxylových skupin mají buď přímý, nebo rozvětvený řetězec a jedná se například o metylovou, ethylovou, n-propylovou, isopropylovou, n-butylovou nebo terc.butylovou skupinu.

Mezi atomy halogenů patří atomy fluoru, bromu a jodu a výhodně chloru.

Sloučeninu obecného vzorce XIV lze připravit cyklizací sloučeniny obecného vzorce IX



ve kterém mají symboly R^1 , R^2 , R^3 a R^4 výše definovaný význam. Pro získání sloučeniny obecného vzorce II se takto vytvořený produkt poté nechá reagovat s trimethylorthoformiátem.

Způsob výroby sloučeniny obecného vzorce II lze provádět rovněž tak, že se nechá při vhodné teplotě reagovat směs sloučeniny obecného vzorce IX a sloučeniny obecného vzorce XIV, případně samotná sloučenina obecného vzorce IX, s anhydridem kyseliny a trimethylorthoformiátem.

Je výhodné, aby všechny symboly R^1 , R^2 , R^3 a R^4 znamenaly atomy vodíku.

Reakce sloučeniny obecného vzorce XIV s trimethylorthoformiátem se účelně provádí ve vhodném rozpouštědle, například v trimethylorthoformiátu, nebo v inertním rozpouštědle, jako v uhlovodíkovém rozpouštědle, například toluenu, při vhodném tlaku, s výhodou v rozmezí 0,1 až 0,5 MPa, obvykle za atmosférického tlaku, a při vhodné teplotě, s výhodou v rozmezí 20 až 180 °C, účelně 90 až 130 °C, například 95 až 110 °C. Je výhodné při této reakci použít s trimethylorthoformiátem anhydrid kyseliny, s výhodou anhydrid alkyلكyseliny, například acetanhydrid nebo anhydrid kyseliny isomáselné, a v tomto případě může být vhodným rozpouštědlem anhydrid kyseliny, trimethylorthoformiát nebo směs těchto dvou rozpouštědel nebo/a inertní rozpouštědlo, jako je uhlovodíkové rozpouštědlo, například toluen.

Sloučeniny obecného vzorce II lze vyrobit rovněž dvoustupňovým postupem. V prvním stupni se cyklizuje sloučenina obecného vzorce IX, účelně zahříváním, s výhodou za přítomnosti jiné vhodné kyseliny, například ledové kyseliny octové, která je s výhodou přítomna v katalytickém množství, popřípadě v inertním rozpouštědle s vysokou teplotou varu, jako jsou uhlovodíková rozpouštědla, například toluen nebo xylen, při vhodné teplotě, s výhodou při 20 až 250 °C, účelně při 50 až 200 °C, například při 90 až 150 °C, a při vhodném tlaku v rozmezí 0,01 až 1 MPa, s výhodou při atmosférickém nebo autogenetickém tlaku. V případě, že je použité rozpouštědlo, je výhodné, aby teplota, při které se provádí cyklizace, byla teplotou varu uvedeného rozpouštědla nebo jeho azeotropické směsi s vodou. Dále je výhodné, aby veškerá voda vytvořená při cyklizaci byla v průběhu reakce odstraněna.

Druhý stupeň spočívá v tom, že se nechá reagovat produkt cyklizace sloučeniny obecného vzorce IX s trimethylorthoformiátem ve vhodném rozpouštědle, například v trimethylorthoformiatu nebo/a v inertním rozpouštědle, jako je uhlovodíkové rozpouštědlo, například toluen, při vhodné teplotě, s výhodou při 20 až 180 °C, účelně při 90 až 130 °C, například při 95 až 110 °C, čímž se získá sloučenina obecného vzorce II. Dále je výhodné, aby při této reakci byl s trimethylorthoformiátem použit anhydrid kyseliny, s výhodou anhydrid alkylkyseliny, například acetanhydrid nebo anhydrid kyseliny isomáselné. V tomto případě může vhodným rozpouštědlem být anhydrid kyseliny nebo směs trimethylorthoformiatu a anhydridu kyseliny.

Oba stupně tohoto dvoustupňového způsobu mohou být spojeny do způsobu "v jedné nádobě".

Sloučenina obecného vzorce II může být též připravena tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IX s anhydridem kyseliny, s výhodou s anhydridem alkylkyseliny, například s acetanhydridem nebo anhydridem kyseliny isomáselné, a trimethylorthoformiátem, popřípadě ve vhodném rozpouštědle, například v acetanhydridu nebo trimethylorthoformiatu nebo ve směsi těchto dvou rozpouštědel nebo/a popřípadě v inertním rozpouštědle, jako v uhlovodíkovém rozpouštědle, například v toluenu nebo xyleny, při vhodné teplotě, s výhodou při 20 až 250 °C, účelně při 50 až 200 °C, například při 90 až 150 °C, a při vhodném tlaku v rozmezí 0,01 až 1 MPa, s výhodou za atmosférického nebo autogenetického tlaku.

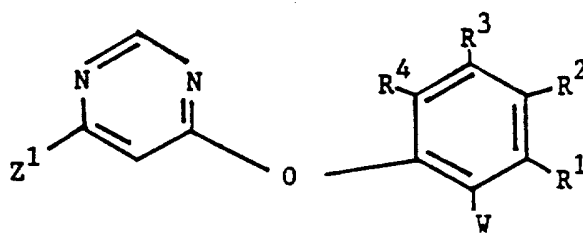
Sloučenina obecného vzorce II může být též vyrobena tak, že se nechá reagovat směs sloučenin obecných vzorců XIV a IX s trimethylorthoformiátem a anhydridem kyseliny, s výhodou s anhydridem alkylkyseliny, například acetanhydridem nebo s anhydridem kyseliny isomáselné, popřípadě ve vhodném rozpouštědle, například v acetanhydridu nebo v trimethylorthoformiatu nebo ve směsi těchto dvou rozpouštědel nebo ve směsi jednoho nebo obou s inertním rozpouštědlem, jako je uhlovodíkové rozpouštědlo, například toluen nebo xylen, při vhodné teplotě, s výhodou při 20 až 250 °C, účelně při 50 až 200 °C, například při 90 až 150 °C, a při vhodném tlaku, s výhodou v rozmezí 0,01 až 1 MPa, obvykle za atmosférického nebo autogenetického tlaku.

Za vhodných podmínek může anhydrid kyseliny, například acetanhydrid, reagovat s trimethylorthoformiátem na dimethoxymethylkarboxylat, například dimethoxymethylacetat. Proto může být sloučenina obecného vzorce II též vyrobena reakcí sloučeniny obecného vzorce XIV s dimethoxymethylkarboxylátem, s výhodou dimethoxymethylacetátem, při vhodné teplotě, s výhodou v rozmezí 20 až 180 °C, účelně 90 až 130 °C, například 95 až 110 °C nebo 95 až 100 °C.

Při všech variantách výroby sloučeniny obecného vzorce II je výhodné, aby zařízení, ve kterém se způsob provádí, bylo uzpůsobeno k tomu, aby umožňovalo odstraňování těkavých vedlejších produktů.

Sloučeniny obecného vzorce IX je možno získat standardními methodami popsány v literatuře. Kromě metod shora popsanych pro výrobu sloučenin obecného vzorce XIV ze sloučenin obecného vzorce IX je možno pro výrobu sloučenin obecného vzorce XIV použít metod popsanych v literatuře.

Sloučeniny obecného vzorce II lze použít pro výrobu fenoxypyrimidinových sloučenin obecného vzorce I



(I)

ve kterém

W znamená skupinu $(CH_3O)_2CHCHCO_2CH_3$ nebo $CH_3O.CH=CCO_2CH_3$,
 Z^1 představuje atom halogenu a

symboly R^1 , R^2 , R_3 a R^4 mají shora uvedený význam.

Sloučeniny obecného vzorce 1 se dále používají jako meziprodukty k výrobě fungicidů.

Vynález dále ilustrují, ale v žádném směru neomezují, následující příklady. Příklad 7 je přítomen pro srovnání způsobu podle vynálezu s jiným způsobem.

Příklady provedení vynálezu

Všechny reakce se provádějí v atmosféře dusíku.

Při uvádění údajů NMR se jedná o údaje selektivní. Nebylo považované za potřebné zaznamenat každý signál.

30

Příklad 1

Tento příklad ilustruje přípravu 3-(alfa-methoxy)methylenbenzofuran-2(3H)-onu.

10,2 g benzofuran-2(3H)-onu, 30 cm³ acetanhydridu a 12,1 g trimethylorthoformiatu se míchá po dobu 12 hodin při teplotě 100 - 105 °C. Během této doby se odstraňují kapaliny s nízkou teplotou varu za použití Dean-Starkovy aparatury.

Reakční směs se nechá ochladit a zahustí se za sníženého tlaku, za použití teploty vodní lázně 60 °C, za vzniku hnědé pevné látky. Tato látka se rozpustí ve 100 cm³ dichlormethanu, vzniklý roztok se promyje dvakrát 50 cm³ vody a zahustí se za sníženého tlaku, za použití teploty vodní lázně 60 °C, čímž se získá 13,5 g surového produktu. Část tohoto surového produktu se přidá k surovému produktu z podobných pokusů, všechny surový produkt se vyjme methanolem a zpracuje se aktivním uhlím. Potom se methanolický roztok zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 30 minut, ochladí se na teplotu pod 10 °C, zfiltruje se a zbytek se promyje studeným methanolem. Zbytek se vysuší při teplotě 50 °C ve vakuu, čímž se získá špinavě bílá pevná látka o teplotě tání 102 - 103 °C.

U produktu z podobného pokusu byly zjištěny následující fyzikální údaje:

50

¹H-NMR (deuteriochloroform, 250 MHz): δ 7,6 (1H, s), 7,6 - 7,1 (4H, m), 4,15 (3H, s) ppm

^{13}C -NMR (deuteriochloroform, 62,9 MHz): δ 169,9, 160,1, 152,0, 128,3, 123,9, 123,0, 122,8, 110,4, 103,9, 63,9 ppm

Hmotová spektrometrie: molekulární ion m/z 176

5

Příklad 2

Tento příklad ilustruje alternativní přípravu 3-(alfa-methoxy)methylenbenzofuran-2(3H)-onu.

10

15,2 g o-hydroxyfenyloctové kyseliny, 95 cm³ toluenu a 5 cm³ ledové kyseliny octové se smíchá a zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Po uplynutí této doby není přítomen žádný nerozpuštěný výchozí materiál. Během této doby se v Dean-Starkově aparatuře izoluje 2,2 ml vody. Reakční směs se poté ochladí a nechá se stát přes noc.

15

Poté se k reakční směsi přidá 40 cm³ acetanhydridu a oddestiluje se 100 cm³ rozpouštědel s nízkou teplotou varu (převážně toluenu). Po ochlazení pod teplotu 50 °C se k reakční směsi přidá 15,9 g trimethylorthoformiatu a směs se poté zahřívá na teplotu 100 - 105 °C po dobu 20 hodin. Analýzou pomocí plynové chromatografie se zjistí, že zůstalo přibližně 5 % výchozího materiálu.

20

Reakční směs se zpracuje a vyčistí jako v příkladu 1.

25

Příklad 3

Tento příklad ilustruje alternativní přípravu 3-(alfa-methoxy)methylenbenzofuran-2(3H)-onu.

30

10 g benzofuran-2(3H)-onu, 11,3 g o-hydroxyfenyloctové kyseliny, 60 cm³ acetanhydridu a 23,7 g trimethylorthoformiatu se zahřívá po dobu 14 hodin na teplotu 100 - 105 °C. Během této doby se pomocí Dean-Starkovy aparatury izolují některé těkavé produkty. Analýzou reakční směsi se zjistí, že je stále přítomno přibližně 5 % výchozího materiálu.

35

Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku, přičemž teplota vodní lázně činí 70 °C, čímž se získá 28,24 g surového produktu. Tento produkt se spojí se surovým produktem z podobného pokusu a překrytlováním z methanolu se získá sloučenina uvedená v úvodu tohoto příkladu.

Příklad 4

40

Tento příklad ilustruje alternativní přípravu 3-(alfa-methoxy)methylenbenzofuran-2(3H)-onu.

45

7,95 g trimethylorthoformiatu, 25 cm³ anhydridu kyseliny isomáselné a 7,6 g o-hydroxyfenyloctové kyseliny se smíchá a zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 19 hodin. Během této doby se pomocí Dean-Starkovy aparatury izolují kapaliny s nízkou teplotou varu.

50

Reakční směs se poté zahustí za sníženého tlaku, za použití teploty vodní lázně 85 °C, čímž se získá 8,64 g černého oleje. Tento černý olej se vyjme 20 ml horkého methanolu a ochlazením tohoto roztoku se získá 4,16 g sloučeniny uvedené v úvodu tohoto příkladu ve formě krystalického produktu.

Příklad 5

5 Tento příklad ilustruje přípravu 3-((alfa-methoxy) methylen)-5-chlorbenzofuran-2(3H)-onu.

4 g (0,02 mol) 5-chlorbenzofuran-2(3H)-onu, 16,7 g (0,16 mol) acetanhydridu a 4,24 g (0,04 mol) trimethylorthoformiatu se zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 2 hodin. Po uplynutí této doby se reakční směs ochladí na teplotu 20 °C a poté se zahustí za sníženého tlaku na vodní lázni o teplotě 70 °C, čímž se získá 3,7 g surového produktu ve formě tmavočervené dehtovité látky.

Tato dehtovitá látka se rozpustí v 5 ml horkého methanolu a výsledný roztok se nechá ochladit. Z tohoto roztoku vykřystaluje pevná látka.

15 Shora uvedený postup rozpuštění surového produktu v horkém methanolu a poté odebrání pevné látky se opakuje dvakrát, čímž se získá 0,3 g sloučeniny uvedené v úvodu tohoto příkladu ve formě světle žlutohnědé pevné látky o teplotě tání 128 - 130 °C.

¹H-NMR (deuteriochloroform, 250 MHz): δ 7,6 (1H, s), 7,6 - 7,0 (3H, m), 4,2 (3H, s) ppm

Příklad 6

25 Tento příklad ilustruje přípravu 3-((alfa-methoxy) methylen)-5-acetoxymethylbenzofuran-2(3H)-onu.

25 ml acetanhydridu a 1 g (0,0067 mol) 5-hydroxymethylbenzofuran-2(3H)-onu se míchá při teplotě místnosti v atmosféře dusíku po dobu 10 minut. Po uplynutí této doby se přidá 1,06 g (0,01 mol) trimethylorthoformiatu a výsledná reakční směs se zahřívá na teplotu 100 °C ± 5 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs se poté nechá ochladit na teplotu místnosti a ze směsi se oddělí růžová pevná látka.

30 Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku na vodní lázni o teplotě 70 °C, čímž se získá zbytek tvořený růžovou pevnou látkou. Tato růžová pevná látka se rozpustí v 50 ml dichlormethanu a výsledný roztok se promyje 50 ml studené vody. Organická vrstva se poté zahustí za sníženého tlaku na vodní lázni o teplotě 70 °C, čímž se získá 1,15 g sloučeniny uvedené v úvodu tohoto příkladu ve formě růžových krystalů ve tvaru jehliček o teplotě tání 206 - 210 °C.

¹H-NMR (deuteriochloroform, 250 MHz): δ 7,6 (1H, s), 7,4 - 6,9 (3H, m), 4,2 (3H, s), 2,3 (3H, s) ppm

40 ¹³C-NMR (deuteriochloroform, 100,6 MHz): δ 169,8, 169,5, 160,7, 149,0, 146,6, 123,2, 121,0, 116,3, 110,6, 103,4, 6,8, 21,1 ppm

Příklad 7

45 Tento příklad ilustruje alternativní přípravu 3-(alfaethoxymethyl)methylbenzofuran-2(3H)-onu.

50 6,7 g (0,05 mol) benzofuran-2(3H)-onu se rozpustí ve 40 g toluenu v atmosféře dusíku při teplotě 20 - 25 °C. Přidá se 12,15 g (0,075 mol) diethoxymethylacetatu a reakční roztok se zahřívá na teplotu 100 - 105 °C po dobu 28 hodin s destilativním odstraňováním vedlejších produktů o nízké teplotě varu. Toluén a nezreagovaný diethoxymethylacetat se oddestilují, čímž se získá 9,53 g žlutého pevného produktu, který se překřystaluje z methanolu a vysuší při teplotě

50 °C, což poskytne sloučeninu uvedenou v úvodu tohoto příkladu ve formě pevné látky o teplotě tání 101 - 102 °C.

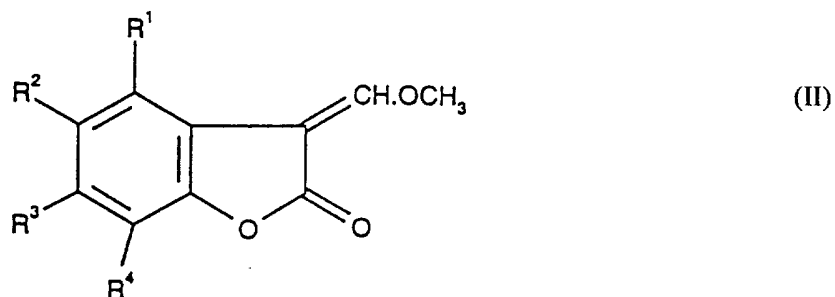
¹H-NMR (deuteriochloroform, 250 MHz): δ 1,5 (3H, t), 4,4 (2H, q), 7,1 - 7,6 (4H, m), 7,7 (1H, s) ppm

¹³C-NMR (deuteriochloroform, 62,9 MHz): δ 169,8, 158,9, 151,5, 127,8, 123,6, 122,7, 110,0, 103,2, 72,8, 15,4 ppm

Hmotová spektrometrie: molekulární ion m/z 190

PATENTOVÉ NÁROKY

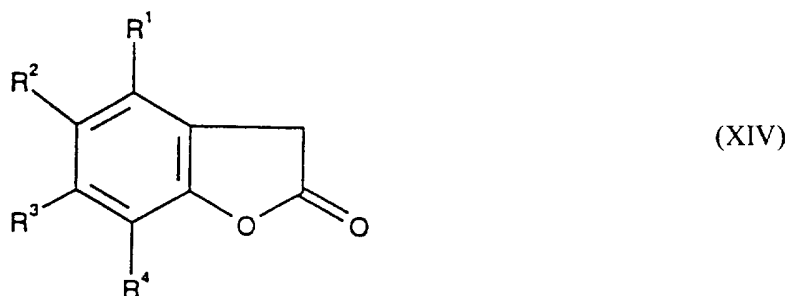
1. Způsob výroby 3-(alfa-methoxy)methylenbenzofuranonů obecného vzorce II



ve kterém

symbols R^1 , R^2 , R^3 a R^4 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, acetoxy-skupinu, alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo benzoylovou skupinu, ve které je fenylová část popřípadě substituována halogenem, alkoxylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina obecného vzorce XIV



ve kterém mají symbols R^1 , R^2 , R^3 a R^4 výše definovaný význam, podrobí reakci s trimethyl-orthoformiátem.

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se provádí za přítomnosti anhydridu kyseliny.

5 3. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se použije sloučenina obecného vzorce XIV, ve kterém všechny symboly R^1 , R^2 , R^3 a R^4 znamenají atomy vodíku.

10

Konec dokumentu
