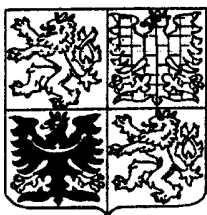


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA
VYNÁLEZU

(12)

(21) 333-96

(13) A3

6(51)

C 07 D 239/38

C 07 D 239/56

A 01 N 43/54

(22) 20.07.94

(32) 05.08.93, 05.08.93, 13.12.93, 13.12.93

(31) 93/9316220, 93/9316219, 93/9325455, 93/9325453

(33) GB, GB, GB, GB

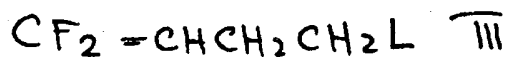
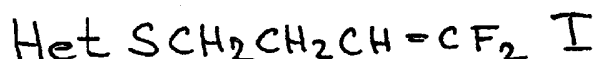
(40) 15.05.96

(71) ZENECA LIMITED, London, GB;

(72) Turnbull Michael Drysdale, Reading, GB;
Willets Nigel James, Camberley, GB;
Fitzjohn Steven, Bracknell, GB;
Kholia Prafula Govind, Hayes, GB;
Smith Alison Mary, Richmond, GB;
Salmon Roger, Bracknell, GB;
Bansal Harjinder Singh, Bracknell, GB;
Williams Alfred Glyn, Binfield, GB;

(54) Způsob přípravy
fluorbutenylthioheterocyklických sloučenin

(57) Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, kde Het je popřípadě substituovaný pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický kruh, který spočívá v tom, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III, kde L je atom chloru nebo bromu nebo skupina vzorce $-OSO_2R^a$, kde R^a je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylová skupina, popřípadě substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku.



173 711/JT

- 1 -

337-96

PŘÍL. VLASTNICTVÍ	TRAPLOVÁ • HAKR • KUBÁT
	Advokátní a patentová kancelář
URAD PRŮMYSL. ÚŘEHO VLASTNICTVÍ	170 60 II 96
	Praha 7, Pilsbavská 24
	DOŠLO
	08 5 62
	C. J.

Způsob přípravy fluorbutenylthioheterocyklických sloučenin

Oblast techniky

Vynález se týká chemického způsobu přípravy sloučenin použitelných jako nematocidy a meziproduktů používaných při tomto způsobu.

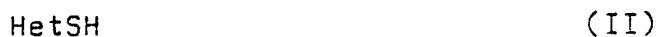
Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

Het je popřípadě substituovaný pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický kruh, který spočívá v reakci sloučeniny obecného vzorce II



se sloučeninou obecného vzorce III

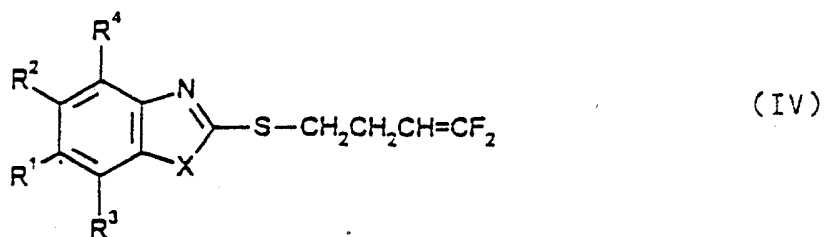


kde L je atom chloru nebo bromu nebo skupina obecného vzorce $-\text{OSO}_2\text{R}^a$, kde R^a je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylová skupina popřípadě substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku.

Pětičlenným nebo šestičlenným heterocyklickým kruhem může být například oxazolový, isoxazolový, thiazolový, isothiazolový, imidazolový, 1,2,4- nebo 1,3,4-oxadiazolový, 1,2,4- nebo 1,3,4-thiadiazolový, pyridinový, pyridazinový, pyrimidinový nebo pyrazinový kruh, nebo s výjimkou oxadia-

zolů nebo thiadiazolů, též benzderivát kteréhokoliv z těchto heterocyklických kruhů. Případnými substituenty mohou být jeden nebo více alifatických nebo alicyklických zbytků s 1 až 8 nebo více atomy uhlíku, například alkylová skupina, alkenylová skupina nebo alkinylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina a alkylcykloalkylová skupina, atom halogenu, halogenalkylová skupina, halogenalkenylová skupina, alkoxy skupina, alkenyloxyskupina, alkoxyalkylová skupina, halogenalkoxy skupina, halogenalkenyloxyskupina, alkylthio skupina, halogenalkylthioskupina, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina, aminoskupina substituovaná jednou nebo dvěma alkylovými skupinami, z nichž každá má 1 až 3 atomy uhlíku, hydroxyskupina, acylaminoskupina, karboxyskupina nebo její alifatický ester s 1 až 6 nebo více atomy uhlíku, nebo karbamoylová skupina, popřípadě substituovaná jednou nebo dvěma alkylovými skupinami, z nichž každá má 1 až 6 atomů uhlíku, nebo polymethylenový dvojvazný zbytek, který tvoří spolu s atomem dusíku karbamoylové skupiny pětičlenný nebo šestičlenný kruh.

Jedním rysem předloženého vynálezu je způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce IV



ve kterém

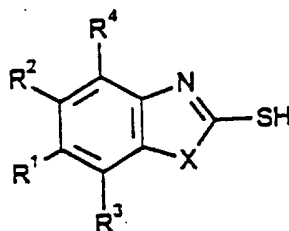
X je atom kyslíku nebo síry,
 R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, cykloalkylová skupina, alkylcykloalkylová skupina, atom halogenu, halogenalkylová skupina, halogenalkenylová skupina, alkoxy skupina,

alkenyloxyskupina, alkoxyalkylová skupina, halogenalkoxyskupina, halogenalkenyloxyskupina, alkylthioskupina, halogenalkylthioskupina, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina, $-NR^5R^6$, hydroxyskupina, acylaminoskupina, $-CO_2R^7$, $-CONR^6R^7$, nebo R^1 a R^2 spolu dohromady tvoří pětičlenný nebo šestičlenný kruh,

R^6 a R^7 jsou atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku,

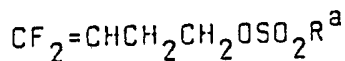
R^5 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku,

který spočívá v tom, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V



(V)

se sloučeninou obecného vzorce VI



(VI)

kde R^a je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylová skupina, popřípadě substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^1 až R^4 je alkylová skupina, může mít tato skupina přímý nebo rozvětvený řetězec a je to s výhodou alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, zejména methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek.butyl nebo terc.butyl.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^1 až R^4 je alkenylová nebo alkinylová skupina, může mít tato skupina přímý nebo rozvětvený řetězec a s výhodou obsahuje až do 6 atomů uhlíku, například allyl nebo propargyl.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^1 až R^4 je cykloalkylová skupina nebo alkylcykloalkylová skupina, obsahuje tato skupina s výhodou od 3 do 7 atomů uhlíku, například cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl nebo methylcyklopropyl.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^1 až R^4 je atom halogenu, je to s výhodou atom fluoru, chloru nebo bromu.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^1 až R^4 je halogenalkylová skupina nebo halogenalkenylová skupina, pak atomem halogenu je s výhodou atom chloru, fluoru nebo bromu, alkylovou částí je s výhodou alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, například trifluormethyl, trifluorethyl nebo pentafluorethyl, a alkenylovou částí je s výhodou alkenylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^1 až R^4 je alkoxy skupina, alkenyloxyskupina nebo alkoxyalkylová skupina, může mít tato skupina přímý nebo rozvětvený řetězec a s výhodou obsahuje až do 6 atomů uhlíku, například methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina, butoxyskupina, butenyloxyskupina, methoxymethylová skupina, methoxyethylová skupina nebo ethoxymethylová skupina.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^1 až R^4 je halogenalkoxyskupina, může mít tato skupina přímý nebo rozvětvený řetězec a s výhodou obsahuje až do 6 atomů uhlíku. Atomem halogenu je s výhodou atom chloru, fluoru nebo bromu. Zvláštními příklady jsou trifluormethoxyskupina, trifluorethoxyskupina nebo pentafluorethoxyskupina.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^1 až R^4 je halogenalkenyloxyskupina, může mít tato skupina přímý nebo rozvětvený řetězec a s výhodou obsahuje až do 6 atomů uhlíku. Atomem halogenu je s výhodou atom chloru, fluoru nebo bromu. Zvláštními příklady jsou $OCH_2CH_2CH=CF_2$ a $OCH_2CH_2CH=CHF$.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^1 až R^4 je alkylthioskupina, alkylová skupina s výhodou obsahuje až do 4 atomů uhlíku. Například -S-methyl, -S-ethyl, -S-propyl, -S-butyl.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^1 až R^4 je halogenalkylthioskupina, alkylová skupina s výhodou obsahuje až do 4 atomů uhlíku a atomem halogenu je s výhodou atom fluoru, chloru nebo bromu, například $-S-CF_3$, $-S-C_2H_4F$, $-S(CH_2)_2CH_2F$, $-SCBrF_2$, $-SCCl_2F_2$ a $-SCH_2CF_3$.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^1 až R^4 je skupina $-NR^5R^6$, je to s výhodou $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$ nebo $-N(C_2H_5)_2$.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^1 až R^4 je acylaminoskupina, je to s výhodou $-NHCOCH_3$ nebo $-NHCOC_2H_5$.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^1 až R^4 je skupina $-CO_2R^7$, pak R^7 je s výhodou atom vodíku, methyl nebo ethyl.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^1 až R^4 je skupina $-CONR^6R^7$, pak R^6 a R^7 jsou s výhodou atom vodíku, methyl nebo ethyl. Obzvláště výhodná je skupina $-CONH_2$.

Jestliže R^1 a R^2 spolu dohromady tvoří pětičlenný nebo šestičlenný kruh, je to s výhodou karbocyklický kruh, například $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ nebo $-CH=CH-CH=CH-$.

Zvláštní význam mají sloučeniny obecného vzorce I, kde X je atom kyslíku nebo síry a R^1 až R^4 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, methyl, ethyl, methoxyskupina, ethoxyskupina, trifluormethyl, trifluormethoxyskupina, trifluorethoxyskupina, $-SCH_3$ a $-SCH_2CF_3$.

Nematocidní vlastnosti sloučenin obecného vzorce IV a jejich oxidovaných derivátů jsou popsány v britské patentové přihlášce č. 2 270 689 A.

Příklady sloučenin obecného vzorce IV, které lze připravit způsobem podle předloženého vynálezu, jsou přehledně sestaveny v tabulce I.

Tabulka I

slouč. č.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X
1	H	H	H	H	S
2	H	H	H	H	O
3	H	F	H	H	O
5	NO ₂	H	H	H	O
6	NH ₂	H	H	H	O
7	CH ₃	H	H	H	S
8	H	F	F	H	O
10	CO ₂ CH ₃	H	H	H	O
11	NHCOCH ₃	H	H	H	S
12	H	H	H	H	S
13	COOH	H	H	H	S
15	F	H	H	H	S
16	H	H	H	CH ₃	S
17	H	H	CH ₃	H	O
18	H	H	CH ₂ CH=CH ₂	H	O
19	H	H	^c C ₃ H ₅	H	O
20	H	H	Cl	H	O
21	H	H	CN	H	S
22	H	CH ₃	H	H	S
23	H	CH ₂ CH=CH ₂	H	H	O
24	H	^c C ₃ H ₅	H	H	O
26	H	C ₆ H ₅	H	H	O
27	CH ₃	CH ₃	H	H	O
28	Cl	Cl	H	H	S
29	F	Cl	H	H	O
30	OCH ₃	H	NHCOCH ₃	H	O
31	OCH ₃	H	OCH ₃	H	O
32	OCH ₃	OCH ₃	H	H	O

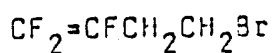
Tabulka I (pokračování)

slouč. č.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X
33	1-CH ₃ - ^c C ₃ H ₅	H	H	H	S
34	OH	F	H	H	O
35	OH	H	Cl	H	S
36	H	H	CO ₂ CH ₃	H	O
37	OCH ₂ CF ₃	H	H	H	S
40	H	H	CH ₂ OCH ₃	H	S
41	H	CH ₃	H	H	O
42	H	H	CN	H	O
43	-CH=CH-CH=CH-		H	H	S
44	-CH=CH-CH=CH		H	H	O

^c znamená cyklický substituent

Při provádění způsobu podle vynálezu se sloučenina obecného vzorce V, kde R¹, R², R³, R⁴ a X mají výše uvedené významy, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce VI, kde R^a je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, zejména methyl, nebo fenylová skupina, popřípadě substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, zejména para-tolyl, za podmínek dobře známých při takových vytěsňovacích reakcích, například v přítomnosti mírné base, jako je uhličitán alkalického kovu, například uhličitán draselný nebo sodný, v inertním rozpouštědle, při teplotě v rozmezí od 40 °C do 100 °C, a nejvýhodněji při teplotě varu vhodného inertního rozpouštědla, jako je aceton, které má teplotu varu v tomto teplotním rozmezí.

Sloučeniny obecného vzorce VI lze připravit následujícími reakcemi. Bromovodík se nechá reagovat s komerčně dostupnou sloučeninou vzorce VII

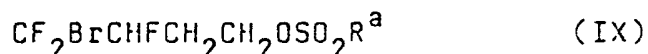


(VII)

za podmínek standardních pro adiční reakci, například průchodem plynného bromovodíku roztokem sloučeniny vzorce VII v inertním rozpouštědle za vzniku sloučeniny vzorce VIII



Sloučenina vzorce VIII se potom nechá reagovat se stříbrnou solí sulfonové kyseliny obecného vzorce $\text{R}^a\text{SO}_3\text{H}$, kde R^a má význam uvedený výše, například se stříbrnou solí 4-methylbensulfonové kyseliny (tosylát stříbrný) nebo se stříbrnou solí methansulfonové kyseliny (mesylát stříbrný), s výhodou v inertním rozpouštědle bez přítomnosti světla, za vzniku odpovídající sloučeniny obecného vzorce IX



Debromfluorací sloučeniny obecného vzorce IX, například reakcí se zinkem, s výhodou v přítomnosti vhodného katalysátoru, jako je jod, se získá sloučenina obecného vzorce VI, kde R^a má výše uvedený význam.

Pracovníkům v oboru je jasné, že sloučeniny obecného vzorce V existují v tautomerní rovnováze mezi ekvivalentními formami 2-merkaptu a 2-thion. K vůli zjednodušení jsou zde tyto sloučeniny uváděny ve svých 2-merkaptiformách, pokud není uvedeno jinak.

Sloučeniny obecného vzorce V jsou komerčně dostupné nebo je lze připravit z komerčně dostupných prekursorů standardními postupy známými ze stavu techniky. Typické postupy vhodné pro přípravu mnohých z relevantních sloučenin obecného vzorce V a jejich prekursorů lze nalézt v následujících pracích: Comprehensive Heterocyclic Chemistry (vyšlo v Pergamon, redigováno Katritzky a Reesem), 1984, například str. 177 až 331, Journal of Organic Chemistry, 19, 758 až 766 (1954), Heterocyclic Compounds (vyšlo ve Wiley, redigováno Elderfieldem), sv. 5, Organic Compounds of Sulphur,

Selenium and Tellurium (vyšlo v The Chemical Society, Specialist Reports), sv. 3, 4 a 5, Warburton a j., Chemical Reviews, 57, 1011 až 1020 (1957). Jako příklad lze uvést, že mnohé ze sloučenin obecného vzorce V, kde X je atom kyslíku, lze připravit reakcí příslušně substituovaného 2-aminofenolu nebo jeho soli s thiofosgenem v inertním rozpouštědle, jako je diethylether nebo chloroform, a popřípadě v přítomnosti base, jako je uhličitán draselný, a/nebo vody. Také lze jako příklad uvést, že mnohé ze sloučenin obecného vzorce V, kde X je atom síry, lze připravit Herzovou reakcí (Warburton a j., Chemical Reviews, 57, 1011 až 1020 (1957)), při které se příslušně substituované aniliny nechají reagovat postupně s chloridem sirným (S_2Cl_2) a vodným hydroxidem sodným za vzniku odpovídajícího 2-merkaptoanilinderivátu, který se potom nechá reagovat se sulfidem uhličitým za vzniku 2-merkaptobenzthiazolu obecného vzorce V. Benzthiazoly obecného vzorce V lze také připravit z příslušně substituovaných N-fenylthiomocovin oxidací (například v přítomnosti molekulárního bromu) a nahrazením aminoskupiny ve vzniklém 2-aminobenzthiazolu za 2-merkaptoskupinu reakcí s basí a sulfidem uhličitým nebo diazotací, reakcí s halogenidem a nahrazením 2-halogen-skupiny za použití NaSH nebo thiomocoviny. N-fenylthiomocoviny jsou dostupné reakcí odpovídajících anilinů s thiokyanátem amonným. Sloučeniny obecného vzorce V lze také připravit reakcí příslušně substituovaného 2-halogennitrobenzenu se sulfidem sodným, sírou (S_8) a sulfidem uhličitým nebo reakcí příslušně substituovaného fenylisothiokyanátu se sírou (S_8) za vzniku odpovídajícího merkaptobenzthiazolu. Všechny tyto reakce jsou dobře popsány v chemické literatuře. Výběr příslušného postupu závisí na zvláštním požadovaném charakteru substituce jádra a je známý pracovníkům v oboru.

Obvyklý postup přípravy 2-merkaptobenzthiazolů (z odpovídajících 2-aminobenzthiazolů) je ilustrován následující přípravou 6-fluor-2-merkaptobenzthiazolu (viz J. Het. Chem., (1980), 17, 1325).

Roztok 2-amino-6-fluorbenzthiazolu (10,0 g) ve vodě (100 ml) obsahující hydroxid sodný (50,0 g) se míchá a zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin, potom se ochladí na teplotu místnosti a přefiltruje se. K filtrátu se přidá sulfid uhličitý (17,5 ml) a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin, načež se ochladí na teplotu místnosti, zředí vodou a neutralisuje se kyselinou octovou. Světle žlutohnědá vysrážená pevná látka se z roztoku odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se odsátím, přičemž se získá sloučenina uvedená v názvu, teploty tání nad 260 °C, $M^+ = 185$.

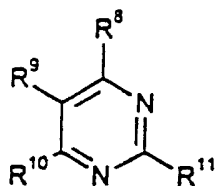
Použitím této výše uvedené metody se připraví následující sloučeniny.

- 1) 2-merkpto-4-methylbenzthiazol, teploty tání nad 260 °C, $M^+ = 181$, žlutá pevná látka,
- 2) 2-merkpto-6-methylbenzthiazol, teploty tání 248 °C, $M^+ = 181$, žlutá pevná látka.

Obecný postup pro přípravu 2-merkptobenzoxazolů (z odpovídajícího 2-aminofenolu) je ilustrován následující přípravou 2-merkpto-5-methylbenzoxazolu.

K hnědému roztoku 2-amino-5-methylfenolu (5 g) v 2 M NaOH (80 ml) míchanému při teplotě místnosti se přidá sulfid uhličitý a reakční směs se míchá po dobu 5 dnů. Roztok se okyselí na pH 4 přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové, čímž se utvoří béžová sraženina. Sraženina se odfiltruje a vysuší odsátím, čímž se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě volně tekoucího béžového prášku (4,06 g). $^1\text{H NMR}$ (DMSO): delta 13,9 (1H, široký s), 7,5 (1H, d), 7,18 (1H, d), 7,15 (1H, s), 2,49 (3H, s) ppm.

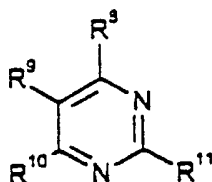
Dalším rysem předloženého vynálezu je způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce X



(X)

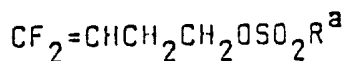
ve kterém

R^8 , R^9 , R^{10} a R^{11} jsou nezávisle na sobě atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, cykloalkylová skupina, alkylcykloalkylová skupina, atom halogenu, halogenalkylová skupina, halogenalkenylová skupina, alkoxy-skupina, alkenyloxyskupina, alkoxyalkylová skupina, halogenalkoxyskupina, halogenalkenyloxyskupina, alkylthioskupina, halogenalkylthioskupina, $-SCH_2CH_2CH=CF_2$, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina, skupina $NR^{12}R^{13}$, hydroxyskupina, acylaminoskupina, $-CO_2R^{14}$, $-O(CH_2)_mCO_2R^{14}$, $-CONR^{13}R^{14}$, fenylová skupina, fenoxyskupina, benzylová skupina nebo benzyloxyskupina, přičemž fenylová skupina nebo fenylová část benzylové skupiny mohou být popřípadě substituovány na kruhu, nebo R^9 a R^{10} spolu dohromady tvoří pětičlenný nebo šestičlenný kruh, m je 1 nebo 2, R^{13} a R^{14} jsou atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, R^{11} je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, s tou podmínkou, že alespoň jeden ze substituentů R^8 až R^{11} je skupina $-SCH_2CH_2CH=CF_2$, který spočívá v tom, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XI



(XI)

(jeden z R^8 až R^{11} je skupina SH)
se sloučeninou obecného vzorce VI



(VI)

kde R^a je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylová skupina, popřípadě substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^8 až R^{11} je alkylová skupina, může mít tato skupina přímý nebo rozvětvený řetězec a je to s výhodou alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, zejména ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek.butyl nebo terc.butyl.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^8 až R^{11} je alkenylová nebo alkinylová skupina, může mít tato skupina přímý nebo rozvětvený řetězec a s výhodou obsahuje až do 6 atomů uhlíku, například allyl nebo propargyl.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^8 až R^{11} je fenyllová skupina, fenoxyskupina, benzylová skupina nebo benzylloxyskupina, pak fenyllová část může být popřípadě substituována atomem halogenu (například atomem chloru, fluoru nebo bromu), kyanoskupinou, alkylovou skupinou, halogenalkylovou skupinou, alkoxyskupinou nebo halogenalkoxyskupinou, přičemž alkylová skupina obsahuje s výhodou 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxyskupina obsahuje s výhodou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku. Příklady těchto skupin jsou 2-, 3- nebo 4-fluorfenyl, 2-, 3- nebo 4-chlorfenyl, 2,4- nebo 2,6-difluorfenyl, 2,4- nebo 2,6-dichlorfenyl, 2-chlor-4-fluorfenyl, 2-chlor-6-fluorfenyl, 2-fluor-4-chlorfenyl, 2-fluor-6-chlorfenyl, 2-, 3- nebo 4-methoxyfenyl, 2,4-dimethoxyfenyl, 2-, 3- nebo 4-ethoxyfenyl, 2-, 3- nebo 4-methylfenyl, 2-, 3- nebo 4-ethylfenyl, 2-, 3- nebo 4-trifluormethylfenyl, a odpovídající v kruhu substituované benzylové skupiny, fenoxyskupiny a benzyloxyskupiny.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^8 až R^{11} je cykloalkylová skupina nebo alkylcykloalkylová skupina, obsahuje tato skupina s výhodou od 3 do 7 atomů uhlíku, například cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl nebo methylcyklopropyl.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^8 až R^{11} je atom halogenu, je to s výhodou atom fluoru, chloru nebo bromu.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^8 až R^{11} je halogenalkylová skupina nebo halogenalkenylová skupina, pak atomem halogenu je s výhodou atom chloru, fluoru nebo bromu,

alkylovou částí je s výhodou alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, například trifluormethyl, trifluorethyl nebo pentafluorethyl, a alkenylovou částí je s výhodou alkenylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^8 až R^{11} je alkoxy-skupina, alkenyloxyskupina nebo alkoxyalkylová skupina, může mít tato skupina přímý nebo rozvětvený řetězec a s výhodou obsahuje až do 6 atomů uhlíku, například methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina, butoxyskupina, butenyloxyskupina, methoxymethylová skupina, methoxyethylová skupina nebo ethoxymethylová skupina.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^8 až R^{11} je halogenalkoxyskupina, může mít tato skupina přímý nebo rozvětvený řetězec a s výhodou obsahuje až do 6 atomů uhlíku. Atomem halogenu je s výhodou atom chloru, fluoru nebo bromu. Zvláštními příklady jsou trifluormethoxyskupina, trifluorethoxyskupina a pentafluorethoxyskupina.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^8 až R^{11} je halogenalkenyloxyskupina, může mít tato skupina přímý nebo rozvětvený řetězec a s výhodou obsahuje až do 6 atomů uhlíku. Atomem halogenu je s výhodou atom chloru, fluoru nebo bromu. Zvláštními příklady jsou $OCH_2CH_2CH=CF_2$ a $OCH_2CH_2CH=CHF$.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^8 až R^{11} je alkylthioskupina, pak alkylová skupina s výhodou obsahuje až do 4 atomů uhlíku. Například -S-methyl, -S-ethyl, -S-propyl, -S-butyl.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^8 až R^{11} je halogenalkylthioskupina, alkylová skupina s výhodou obsahuje až do 4 atomů uhlíku, například methyl, ethyl, propyl a butyl. Atomem halogenu je s výhodou atom fluoru, chloru nebo bromu, například -S-CF₃, -SC₂H₄F, -S(CH₂)₂CH₂F, -SCBrF₂, -SCClF₂ a -SCH₂CF₃.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^8 až R^{11} je skupina -SCH₂CH₂CH=CF₂, je tento substituent s výhodou v poloze R^8 nebo R^{11} , nebo alternativně v obou polohách R^8 a R^{11} nebo

v obou polohách R^8 a R^{10} .

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^8 až R^{11} je skupina $NR^{12}R^{13}$, je to s výhodou $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$ nebo $N(C_2H_5)_2$.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^8 až R^{11} je acylaminoskupina, je to s výhodou $NHCOCH_3$ nebo $NHCOC_2H_5$.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^8 až R^{11} je skupina CO_2R^{14} , pak R^{14} je s výhodou atom vodíku, methyl nebo ethyl.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^8 až R^{11} je skupina $O(CH_2)_mCO_2R^{14}$, m je s výhodou 2 a R^{14} je s výhodou atom vodíku, methyl nebo ethyl.

Jestliže kterýkoliv ze substituentů R^8 až R^{11} je skupina $CONR^{13}R^{14}$, pak R^{13} a R^{14} jsou s výhodou atom vodíku, methyl nebo ethyl. Obzvláště výhodná je skupina $CONH_2$.

Jestliže R^9 a R^{10} spolu dohromady tvoří pětičlenný nebo šestičlenný kruh, je to s výhodou karbocyklický kruh, například $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ nebo $-CH=CH-CH=CH-$.

Zvláštní význam mají sloučeniny obecného vzorce X, kde R^8 je vybráno ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo hydroxyskupinu, R^9 je vybráno ze skupiny zahrnující atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, R^{10} je vybráno ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyskupinu nebo atom halogenu, a R^{11} je skupina $SCH_2CH_2CH=CF_2$. Nebo alternativně sloučeniny obecného vzorce X, kde R^8 je fenylová skupina, fenoxyskupina, benzylová skupina nebo benzyloxyskupina, přičemž fenylová skupina nebo fenylová část benzylové skupiny je popřípadě substituována, R^9 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, R^{10} je vybráno ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyskupinu nebo atom halogenu a R^{11} je skupina $-SCH_2CH_2CH=CF_2$.

Zvláštní význam mají také sloučeniny obecného vzorce X, kde R^8 je skupina $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$, R^9 je vybráno ze skupiny zahrnující atom vodíku a alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, R^{10} je vybráno ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a halogenalkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, R^{11} je vybráno ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a popřípadě substituovanou fenylovou skupinu.

Nematocidní vlastnosti sloučenin obecného vzorce X a jejich oxidovaných derivátů jsou popsány v britské patentové přihlášce č. 2 270 688 A.

Příklady sloučenin obecného vzorce X, které lze připravit způsobem podle předloženého vynálezu, jsou přehledně sestaveny v tabulce II.

Tabulka II

slouč. č.	R^8	R^9	R^{10}	R^{11}
2.1	H	H	H	$\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$
2.3	CF_3	H	OCH_3	$\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$
2.4	C_6H_5	H	H	$\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$
2.5	$\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$	H	H	H
2.6	OC_2H_5	CH_3	H	$\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$
2.7	OCH_3	H	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	$\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$
2.9	OC_4H_9	H	H	$\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$
2.10	$\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	H	H	$\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$
2.11	OH	H	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	$\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$
2.12	CF_3	H	H	$\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$
2.13	$\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$	H	OCH_2CF_3	H
2.14	CH_3	H	OCH_2CH_3	$\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$
2.15	Cl	H	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	$\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$

Tabulka II - pokračování

slouč. č.	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
2.16	OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.17	OCH ₂ CO ₂ CH ₃	H	H	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.18	n-C ₃ H ₇	H	H	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.19	OCH ₂ (4-Cl-C ₆ H ₄)	H	H	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.20	OCH ₂ CO ₂ H	H	H	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.21	OCH ₂ CF ₃	H	CH(CH ₃) ₂	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.22	Cl	H	CH(CH ₃) ₂	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.23	O(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	H	H	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.24	OCH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.25	CH(CH ₃) ₂	H	H	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.26	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂	H	CH ₃	C ₆ H ₅
2.27	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂	H	H	CH ₃
2.28	OCH ₃	-(CH ₂) ₄ -		SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.29	CH ₃	H	H	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.30	CH ₃	H	H	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.31	H	C(CH ₃)	H	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.32	H	CF ₃	H	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.33	H	CH(CH ₃) ₂	H	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.34	H	Cl	H	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.35	H	C ₆ H ₅	H	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.36	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂	H	H	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.37	OCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂	H	H	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.38	H	-(CH ₂) ₃ -		SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.39	CH ₃	CH ₃	CH ₃	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.40	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂	CH ₃	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂	H
2.41	C≡CH	H	H	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.42	CN	H	H	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.43	4-F-C ₆ H ₄	H	H	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.44	4-F-C ₆ H ₄	H	H	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.45	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂	H	H	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.46	C ₃ H ₅	H	H	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂

Tabulka II - pokračování

slouč. č.	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
2.47	1-CH ₃ - ^C C ₃ H ₅	H	H	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.48	CH ₂ CF ₃	H	H	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.49	OCH ₂ CF ₃	H	Cl	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.50	CH ₂ OCH ₃	H	H	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.51	Cl	H	Cl	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.52	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂	H	OCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂	H
2.53	F	H	H	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.54	SCH ₃	H	F	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.55	C(CH ₃) ₃	H	H	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.56	C(CH ₃) ₃	H	H	SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.57	H	-CH=CH-CH=CH-		SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂
2.60	OH	-CH=CH-CH=CH-		SCH ₂ CH ₂ CH=CF ₂

^C znamená cyklický substituent

Podle předloženého vynálezu se sloučenina obecného vzorce XI, kde R⁸, R⁹, R¹⁰ a R¹¹ mají výše uvedené významy, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce VI, kde R^a je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, zejména methyl, nebo fenyllová skupina popřípadě substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, zejména para-tolyl, za podmínek dobře známých pro tyto vytěsňovací reakce, například v přítomnosti mírné base, jako je uhličitan alkalického kovu, například uhličitan draselný nebo uhličitan sodný, v inertním rozpouštědle při teplotě v rozmezí od 40 °C do 100 °C a nejvýhodněji za teploty varu vhodného inertního rozpouštědla, jako je aceton, který má teplotu varu v tomto rozmezí.

Pracovníkům v oboru je známo, že sloučeniny obecného vzorce XI existují v tautomerní rovnováze mezi ekvivalentní merkaptiformou a formou thionovou. K vůli zjednodušení jsou zde tyto sloučeniny zmiňovány v jejich merkaptiformě, pokud není uvedeno jinak.

Sloučeniny obecného vzorce XI jsou komerčně dostupné nebo je lze připravit z komerčně dostupných prekursorů standardními postupy dobře známými odborníkům. Typické postupy pro přípravu relevantních sloučenin obecného vzorce XI a jejich prekursorů lze nalézt v následujících odkazech: The Pyrimidines, D. J. Brown (vyšlo ve Wiley, 1962), The Chemistry of Heterocyclic Compounds, sv. 16, Dodatek I a Dodatek II (redigováno A. Weissbergerem). Volba nejvhodnějšího postupu závisí na zvláštním požadovaném charakteru substituce jádra a může být snadno zvolena pracovníky pracujícími v oboru.

Obecný dvoustupňový postup pro přípravu 4-aryl-, 4-alkyl- nebo 4-alkoxyalkyl-2-pyrimidinthionů z odpovídajících methylketonů je popsán v práci R. F. Abdulla a R. S. Brinkmeyer, Tetrahedron 35, 1675 (1979). Podle tohoto postupu se připraví následující meziprodukty. Výchozí sloučeniny jsou komerčně dostupné.

(a) 4-fenyl-2(1H)-pyrimidinthion, ^1H NMR (DMSO): delta 3,5 (1H, široký s), 7,58 (1H, d), 7,60 - 7,78 (3H, m), 8,24 (1H, d), 8,30 (2H, dd) (žlutá pevná látka).

(b) 4-(4-fluorfenyl)-2(1H)-pyrimidinthion, ^1H NMR (DMSO): delta 7,44 - 7,54 (2H, m), 7,56 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,30 - 8,40 (2H, m), 13,90 (1H, široký s) (žlutá pevná látka).

(c) 4-cyklopropyl-2(1H)-pyrimidinthion, ^1H NMR (DMSO): delta 1,12 - 1,28 (4H, m), 2,12 - 2,24 (1H, m), 6,90 (1H, d), 7,98 (1H, d) (oranžová pevná látka).

(d) 4-(1-methylcyklopropyl)-2(1H)-pyrimidinthion, ^1H NMR (DMSO): delta 1,00 - 1,08 (2H, m), 1,30 - 1,38 (2H, m), 1,48 (3H, s), 6,84 (1H, d), 7,92 (1H, d), 13,54 (1H, široký s) (žlutá pevná látka).

Dalším rysem předloženého vynálezu je způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce IV, jak je definována výše, který spočívá v tom, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V, jak je definována výše, s 4-brom-1,1-difluor-1-butenem.

Dalším rysem předloženého vynálezu je způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce X, jak je definována výše, který spočívá v tom, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XI, jak je definována výše, s 4-brom-1,1-difluor-1-butenem.

Podle těchto posledních dvou odstavců se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V, jak je definována výše, nebo sloučenina obecného vzorce XI, jak je definována výše, s 4-brom-1,1-difluor-1-butenem za podmínek dobře známých pro tyto vytěsňovací reakce, například v přítomnosti mírné base, jako je uhličitán alkalického kovu, například uhličitán draselný nebo uhličitán sodný, v inertním rozpouštědle, při teplotě v rozmezí od 40 °C do 100 °C, a nejvýhodněji při teplotě varu vhodného inertního rozpouštědla, jako je aceton, který má teplotu varu v tomto rozmezí.

4-brom-1,1-difluor-1-buten lze připravit následující sekvencí reakcí: bromovodík se nechá reagovat s komerčně dostupnou sloučeninou 4-brom-1,1,2-trifluor-1-butenem vzorce VII za standardních podmínek pro adiční reakce, například průchodem plynného bromovodíku roztokem 4-brom-1,1,2-trifluor-1-butenu v inertním rozpouštědle, popřípadě v přítomnosti zdroje volných radikálů (například benzoylperoxidu), za vzniku 1,4-dibrom-1,1,2-trifluorbutanu vzorce VIII. Tato sloučenina se potom nechá reagovat s debromfluoračním činidlem, kterým se odstraní atom bromu a atom fluoru z 1,4-dibrom-1,1,2-trifluorbutanu za vzniku 4-brom-1,1-difluor-1-butenu. Jako příklady debromfluoračních činidel lze uvést zinek, hořčík a hliník. 4-brom-1,1-difluor-1-buten je relativně těkavá sloučenina a jestliže se debromfluorační reakce provádí v organickém rozpouštědle (například v acetonu), aby se minimalisovaly ztráty, může být výhodné nechat reagovat roztok produktu získaný z bromdefluorační reakce přímo s merkaptopyrimidinem, merkaptobenzoxazolem nebo merkaptobenzthiazolem, spíše než provést izolaci a čištění 4-brom-1,1-difluor-1-butenu před reakcí s merkaptopyrimidinem, merkaptobenzoxazolem nebo merkaptobenzthiazolem.

Při alternativním postupu se debromfluorační reakce může provádět za použití vody jako reakčního prostředí. Jako debromfluorační činidlo se jako dříve použije zinek, hliník nebo hořčík. Lze také použít směsi kovů, například hořčík s malým množstvím zinku nebo hliníku. 4-brom-1,1-difluor-1-buten se obvykle izoluje z reakční směsi destilací nebo extrakcí s vodou nemísitelným rozpouštědlem podle standardních postupů.

Při dalším alternativním postupu pro přípravu 4-brom-1,1-difluor-1-butenu se 1,4-dibrom-1,1,2-trifluorbutan může debromfluorovat elektrolyticky za použití například elektrolytického článku obsahujícího zinečnatou sůl (například chlorid zinečnatý) a majícího olověnou katodu a uhlíkovou anodu.

Při tomto postupu se ke konci elektrolysy obsah katodového prostoru přenesse do destilačního zařízení, 4-brom-1,1-difluor-1-buten se oddestiluje a izoluje, a katolyt se přenesse zpět do katodového prostoru a může se znova použít.

Sloučeniny obecných vzorců VI a IX nebyly dosud popsány. Vynález se proto týká také sloučenin obecného vzorce VI, kde R^a je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylová skupina, popřípadě substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a dále se týká sloučenin obecného vzorce IX, kde R^a je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylová skupina, popřípadě substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku. Výhodné sloučeniny obecných vzorců VI a IX pro použití při způsobu podle vynálezu jsou ty, ve kterých R^a je methyl nebo para-tolyl, jmenovitě 4,4-difluor-3-butenylmethansulfonát, 4,4-difluor-3-butenyl-4-methylbenzensulfonát, 4-brom-3,4,4-trifluor-3-butenylmethansulfonát a 4-brom-3,4,4-trifluor-3-butenyl-4-methylbenzensulfonát.

4-brom-1,1-difluor-1-buten nebyl dosud popsán. Vynález se proto také týká této sloučeniny a způsobu její přípravy, který spočívá v tom, že se 1,4-dibrom-1,1,2-trifluorbutan nechá reagovat s debromfluoračním činidlem.

Předložený vynález je dále ilustrován následujícími příklady, ve kterých procenta jsou procenty hmotnostními a jsou použity následující zkratky: NMR = nukleární magnetická resonance, s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, m = multiplet, dd = dvojitý dublet, ddt = dvojitý dublet tripletů, dtd = dvojitý triplet dubletů, g = gramy, mg = miligramy, CDCl_3 = deuteriochloroform, chemické posuny (δ) jsou měřeny v částech na milion (ppm) z tetramethylsilanu. Jako rozpouštědlo se používá CDCl_3 , pokud není uvedeno jinak. M^+ = molekulární ion, jak je stanoven hmotnostní spektrometrií, IR = infračervená spektrometrie, (rozkl.) = rozklad při tání.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Tento příklad ilustruje přípravu 1,4-dibrom-1,1,2-trifluorbutanu.

Roztokem 4-brom-1,1,2-trifluor-1-butenu (2,5 g) v bezvodém dichlormethanu (25 ml) se při teplotě 0°C probublává plynný bromovodík po dobu 45 minut. Reakční směs se potom míchá při teplotě 0°C po dobu 1 hodiny. Reakční směs se zalkalísuje 5 % roztokem NaHCO_3 a extrahuje se dvakrát dichlormethanem. Spojené dichlormethanové extrakty se vysuší (MgSO_4), přefiltrují a zahustí ze sníženého tlaku, přičemž se získá světle žlutá kapalina (2,84 g). Analýsou plynovou chromatografií bylo zjištěno, že tato látka je z více než 99 % čistá. ^1H NMR (CDCl_3): δ 4,75 - 5,07 (1H, m), 3,42 - 3,69 (2H, m), 2,59 - 2,15 (2H, m).

Příklad 2

Tento příklad ilustruje dvoustupňový způsob přípravy

4,4-difluor-1-butenyl-4-methylbenzensulfonátu.

Stupeň 1: 4-brom-3,4,4-trifluorbutyl-4-methylbenzensulfonát

K míchané suspensi tosylátu stříbrného (1,03 g) v acetonitrilu (10 ml) se při teplotě místnosti přikapává 1,4-dibrom-1,1,2-trifluorbutan, přičemž suspence je chráněna před světlem. Reakční směs se potom zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 24 hodin, načež analyza plynovou chromatografií ukazuje, že výchozí látka byla kompletně spotřebována. Reakční směs se potom ochladí na teplotu místnosti, sraženina se odfiltruje a promyje ethylacetátem. Filtrát a ethylacetátové výplachy se spojí a promyjí vodou a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Spojené ethylacetátové vrstvy se promyjí vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se (MgSO_4) a odpařením za sníženého tlaku se získá hnědý olej (1,21 g). Analysou plynovou chromatografií bylo zjištěno, že tato látka je z více než 99 % čistá. $^1\text{H NMR}$ (COCl_3): delta 7,80 (2H, d), 7,38 (2H, d), 4,74 (1H, m), 4,19 (2H, m), 2,46 (3H, s), 2,20 (2H, m).

Stupeň 2: 4,4-difluor-3-butenyl-4-methylbenzensulfonát

K míchané suspensi práškového zinku (1,41 g) a jodu (jedno zrnko) v methanolu (3 ml) se přidá roztok 4-brom-3,4,4-difluorbutyl-4-methylbenzensulfonátu (710 mg) v methanolu (2 ml). Reakční směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 2,5 hodiny, načež analyza plynovou chromatografií ukazuje, že výchozí látka byla kompletně spotřebována. Organická fáze se odpipetuje ze zinkové suspence a zinek se promyje 3 dávkami ethylacetátu. Spojené ethylacetátové podíly se promyjí 2 M kyselinou chlorovodíkovou, vysuší (MgSO_4) a odpařením za sníženého tlaku se získá hnědá kapalina (470 mg). Analysou plynovou chromatografií bylo zjištěno, že tato látka je z více než 99 % čistá. $^1\text{H NMR}$ (COCl_3): delta 7,79 (2H, d),

7,38 (2H, d), 4,15 (1H, m), 4,01 (2H, m), 2,46 (3H, s), 2,35 (2H, m).

Příklad 3

Obecný postup podle vynálezu pro přípravu 2-(4,4-difluor-3-butenylthio)-substituovaných benzoxazolů a benzthiazolů reakcí odpovídající 2-merkaptobenzthiazolu s 4,4-difluor-3-butenyl-4-methylbenzensulfonátem, jak je ilustrováno následující přípravou 2-(4,4-difluor-3-butenylthio)benzoxazolu (sloučenina č. 2).

2-merkaptobenzoxazol (4,79 g) se přidá k roztoku 1,1-difluor-1-buten-4-yl-4-methylbenzensulfonátu (6,4 g) v acetonu (200 ml) obsahujícímu uhličitan draselný (5,06 g). Směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem přes noc (17 hodin) a provede se analýza plynovou chromatografií, která potvrdila, že 1,1-difluor-1-buten-4-yl-4-methylbenzensulfonát byl spotřebován a vznikl produkt. Reakční hmota se nechá ochladit a přefiltruje se ucpávkou High-Flo filtru, čímž se odstraní nerozpustné anorganické látky. Pevná látka se promyje ethylacetátem a spojené organické podíly se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 7,1 g hnědého olejového zbytku. Tato látka se frakcionuje elucí přes vrstvu silikagelu za použití hexanu a ethylacetátu (40 : 1 objemově) jako rozpouštědla, čímž se získá požadovaný produkt ve formě bezbarvého oleje (5,4 g, 92 %, vztaženo na sulfonát), $M^+ = 241$, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): delta 2,5 - 2,6 (m 2H), 3,3 - 3,4 (t 2H), 4,2 - 4,4 (m 1H), 7,2 - 7,35 (m 2H), 7,45 (dd 1H), 7,6 (dd 1H).

Příklad 4

Následující sloučeniny se připraví z odpovídajícího 2-merkaptobenzoxazolu nebo 2-merkaptobenzthiazolu za použití postupu podle příkladu 3. Jestliže nejsou 2-merkaptobenzoxa-

zoly a benzthiazoly komerčně snadno dostupné, lze je připravit standardními postupy popsányi zde v popisu, například těmi, které jsou níže uvedeny v příkladech 5 a 6.

(a) 2-(4,4-difluor-3-butenylthio)-5-methylbenzoxazol (sloučenina č. 41). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): delta 7,38 (1H, s), 7,30 (1H, d), 7,03 (1H, d), 4,30 (1H, m), 3,32 (2H, t), 2,69 (2H, q), 2,45 (3H, s), (olej).

(b) Methyl-2-(4,4-difluor-3-butenylthio)benzoxazol-6-karboxylát (sloučenina č. 10). $M^+ = 299$, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): delta 2,5 - 2,6 (m 2H), 3,35 (t 2H), 3,95 (s 3H), 4,2 - 4,4 (m 1H), 7,65 (d 1H), 8,05 (dd 1H), 8,15 (d 1H), (olej).

(c) 2-(4,4-difluor-3-butenylthio)-6-nitrobenzoxazol (sloučenina č. 5). $M^+ = 286$, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): delta 2,55 - 2,65 (m 2H), 3,35 - 3,45 (t 2H), 4,25 - 4,40 (m 1H), 7,65 (d 1H), 8,25 (dd 1H), 8,35 (d 1H), (olej).

(d) 2-(4,4-difluor-3-butenylthio)-5-fenylbenzoxazol (sloučenina č. 26). teplota tání 41 až 42,4 °C, $M^+ = 317$, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): delta 2,5 - 2,65 (m 2H), 3,3 - 3,4 (t 2H), 4,25 - 4,45 (m 1H), 7,3 - 7,5 (m 5H), 7,6 (d 2H), 7,8 (s 1H).

(e) 2-(4,4-difluor-3-butenylthio)-6-fluorbenzthiazol (sloučenina č. 15). IR 1750 cm^{-1} , $M^+ = 275$, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): delta 2,50 (m 2H), 3,35 (t 2H), 4,25 (m 1H), 7,10 (m 1H), 7,40 (dd 1H), 7,75 (dd 1H), (olej).

(f) 2-(4,4-difluor-3-butenylthio)-4-methylbenzthiazol (sloučenina č. 16). $M^+ = 271$, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): delta 2,55 (m 2H), 2,68 (s 3H), 3,40 (t 2H), 4,32 (m 1H), 7,2 (m 2H), 7,60 (dd 1H), (olej).

(g) 2-(4,4-difluor-3-butenylthio)-6-methylbenzthiazol (sloučenina č. 7). $M^+ = 271$, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): delta 2,48 (s 3H), 2,55 (m 2H), 3,35 (t 2H), 4,3 (dvojitý triplet dubletů 1H), 7,20 (dd 1H), 7,55 (s 1H), 7,75 (d 1H), (olej).

(h) 2-(4,4-difluor-3-butenylthio)-5-methylbenzthiazol (sloučenina č. 22). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): delta 7,68 (1H, široký s),

7,62 (1H, d), 7,14 (1H, široký d), 4,32 (1H, dtd), 3,38 (2H, t), 2,54 (2H, široký q), 2,48 (3H, s), (olej).

Příklad 5

Obecný jednostupňový postup pro přípravu pyrimidinů substituovaných 4,4-difluor-3-butenylthioskupinou v poloze 2, 4 nebo 5, při kterém se vychází z příslušně substituovaného merkaptopyrimidinu, je ilustrován následující přípravou 2-/(4,4-difluor-3-butenyl)thio/-4-fenylpyrimidinu (sloučenina č. 2.4) z 4-fenyl-2(1H)-pyrimidinthionu a 4,4-difluor-3-butenyl-4-methylbenzensulfonátu.

4-fenyl-2(1H)-pyrimidinthion (0,29 g), 4,4-difluor-3-butenyl-4-methylbenzensulfonát (0,4 g), uhličitan draselný (0,22 g) a jodid draselný (katalytické množství) se smísí v acetonu (20 ml) a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 5 hodin a potom se nechá ochladit přes noc. Vytvořená sraženina se odfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá oranžová pevná látka. Chromatografií na silikagelu za použití směsi 90 : 10 hexanu : ethylacetátu jako elučního činidla se získá sloučenina č. 2.4 ve formě žlutého oleje (0,253 g). $M^+ = 278$, $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: delta 2,48 - 2,58 (2H, m), 3,28 (2H, t), 4,24 - 4,42 (1H, m), 7,33 (1H, d), 7,48 - 7,56 (3H, m), 8,04 - 8,12 (2H, m), 8,56 (1H, d).

Použitím výše popsaného postupu se připraví následující sloučeniny.

(a) 2-/(4,4-difluor-3-butenyl)thio/-4-(4-fluorfenyl)pyrimidin (sloučenina č. 2.43). $M^+ = 296$, $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: delta 2,46 - 2,58 (2H, m), 3,26 (2H, t), 4,24 - 4,42 (1H, m), 7,14 - 7,24 (2H, m), 7,34 (1H, d), 8,04 - 8,14 (2H, m), 8,54 (1H, d), (špinavě bílá pevná látka teploty tání 44 až 45 °C).

(b) 4-cyklopropyl-2-/(4,4-difluor-3-butenyl)thio/pyrimidin (sloučenina č. 2.46). $M^+ = 242$, $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: delta 1,02 - 1,20 (4H, m), 1,84 - 1,98 (1H, m), 2,34 - 2,48 (2H, m),

3,10 (2H, t), 4,18 - 4,38 (1H, m), 6,82 (1H, d), 8,26 (1H, d), (olej).

(c) 2-/(4,4-difluor-3-butenyl)thio/-4-(1-methylcyklopropyl)pyrimidin (sloučenina č. 2.47). $M^+ = 256$, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): delta 0,88 - 0,94 (2H, m), 1,32 - 1,38 (2H, m), 1,48 (3H, s), 2,36 - 2,48 (2H, m), 3,10 (2H, t), 4,20 - 4,38 (1H, m), 6,94 (1H, d), 8,34 (1H, d), (olej).

Příklad 6

Tento příklad ilustruje přípravu 4-brom-1,1-difluor-1-butenu.

(a) Příprava 1,4-dibrom-1,1,2-trifluorbutanu.

Komerčně dostupný 4-brom-1,1,2-trifluor-1-buten (240 g, 1,27 mol) se promyje vodou (300 ml) a potom roztokem chloridu sodného (300 ml) a před použitím se vysuší (MgSO_4). V jedné dávce se přidá benzoylperoxid (asi 0,7 g) a reakční směs se probublává plynný bromovodík takovou rychlostí, že se reakční teplota udržuje mezi 30 až 40 °C. Po 2 hodinách vzorek reakční směsi při plynové chromatografii ukazuje, že zůstává malé množství výchozí látky. Reakční směs se promyje vodou (300 ml), potom nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, potom znovu vodou (300 ml), načež se vysuší (MgSO_4) a filtrací se získá světle žlutý olej (296,7 g, 87 %), identifikovaný jako 1,4-dibrom-1,1,2-trifluorbutan. Protonová NMR (CDCl_3 roztok): delta 2,38 (2H, m, BrCH_2CH_2), 3,57 (2H, m, BrCH_2CH_2), 4,90 (H, m, $\text{CHF}_2\text{CF}_2\text{Br}$). Analýza plynovou chromatografií ukazuje, že produkt je z více než 98 % čistý.

(b) Příprava 4-brom-1,1-difluor-1-butenu.

Zinkový prášek (0,88 g) se přidá k roztoku 1,4-dibrom-1,1,2-trifluorbutanu (1,38 g) v acetonu (6 ml) obsahujícímu

vodu (jedna kapka), přičemž se pracuje v atmosféře dusíku. Směs se umístí do ultrazvukové lázně, přičemž se teplota lázně udržuje na 55 °C. Po 45 minutách analýza plynovou chromatografií ukazuje, že byl spotřebován velký podíl dibrombutanu. Směs se potom přidá k dalšímu zinkovému prášku (3 g) v acetonu obsahujícím stopy vody předeštěnému na 55 °C. Po dalších 20 minutách při této teplotě ukazuje analýza vzorku reakční směsi plynovou chromatografií, že veškerý výchozí dibrombutan byl spotřebován, což ukazuje, že začala debromfluorační reakce. Potom se k reakční směsi během 75 minut přidá další 1,4-dibrom-1,1,2-trifluorbutan (12,34 g), přičemž se reakční směs udržuje na teplotě 55 °C. V zahřívání se potom pokračuje dalších 95 minut. Analýza vzorku plynovou chromatografií ukazuje, že asi 3 % dibrombutanu zůstala nezměněna. Přidá se další práškový zinek (0,16 g) a pokračuje se v zahřívání, až analýza plynovou chromatografií ukazuje, že veškerý dibrombutan byl kompletně spotřebován. Acetonový roztok se potom oddekantuje od zbytků zinku, čímž se získá roztok 4-brom-1,1-difluor-1-butenu vhodný pro použití v další chemické reakci.

Příklad 7

Tento příklad ilustruje přípravu 2-(4,4-difluor-3-butenyl)thiobenzthiazolu a 2-(4,4-difluor-3-butenyl)thiobenzoxazolu podle vynálezu

K roztoku 4-brom-1,1-difluor-1-butenu připravenému podle příkladu 6 se přidá uhličitan draselný (10,76 g) a 2-merkaptobenzthiazol (9,18 g). Reakční směs se míchá při teplotě 55 °C po dobu 6 hodin a potom při teplotě místnosti přes noc. Vzorek reakční směsi analyzovaný plynovou chromatografií s kapalnou stacionární fází ukazuje, že zůstává malé množství 4-brom-1,1-difluor-1-butenu. Přidá se proto další uhličitan draselný (1,0 g) a směs se zahřívá další 2,5 hodiny na teplotu 55 °C, kdy veškerá sloučenina bromu byla spotřebována. Reakční směs

se ochladí na teplotu místnosti a přefiltruje se. Zbytek se promyje acetonem a filtrát a výplachy se spojí a odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá surový produkt (16,18 g). Ten se rozpustí v dichlormethanu. Vzniklý roztok se přefiltruje a promyje zředěným hydroxidem sodným (2 x 25 ml) a roztokem chloridu sodného (2 x 25 ml), vysuší se síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří, čímž se získá 2-(4,4-difluor-3-butenyl)thiobenzthiazol, který má při plynové chromatografii retenční čas identický s retenčním časem autentického vzorku. Výtěžek byl 63 %, vztaženo na množství 1,4-dibrom-1,1,2-trifluorbutanu použitého ve stupni (b) příkladu 1. 2-(4,4-difluor-3-butenyl)thiobenzoxazol se připraví stejným způsobem, pouze se místo 2-merkaptobenzthiazolu použije 2-merkaptobenzoxazol.

Příklad 8

Tento příklad ilustruje přípravu 4-brom-1,1-difluor-1-butenu debromfluorací 1,4-dibrom-1,1,2-trifluorbutanu. V tomto případě se pro iniciaci debromfluorační reakce použije katalytické množství jodu a jodidu zinečnatého místo ultrazvuku použitého v příkladu 6.

1,4-dibrom-1,1,2-trifluorbutan (8,05 g, 30 mmol) v methanolu (3 ml, vysušeného molekulárním sítem a propláchnutého dusíkem) se přidá po kapkách během 90 minut ke směsi práškového zinku (3 g, 1,5 ekv., 45 mmol), jodu (katalytické množství), jodidu zinečnatého (katalytické množství) a methanolu (10 ml, vysušeného molekulárním sítem), přičemž přikapávání se provádí v atmosféře dusíku při teplotě místnosti. Po skončeném přidávání se reakční směs míchá dalších 10 minut a potom se přefiltruje přes malou vrstvu silikagelu. K filtrátu se přidá voda (20 ml) a organická vrstva se oddělí (2,65 g, 53 %). Organická vrstva se destiluje v rotační odparce (Buchí GKR-51) při teplotě pácky 90 °C, čímž se získá čirý olej, který byl

identifikován jako 4-brom-1,1-difluor-1-buten. Protonová NMR: delta 2,56 (2H, q, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 3,4 (2H, t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$) a 4,3 (1H, dt, $\text{CF}_2=\text{CH}$).

Příklad 9

Tento příklad ilustruje přípravu 4-(4,4-difluor-3-butenyl)thio/pyrimidinu.

4-brom-1,1-difluor-1-buten (1,86 g), 4(3H)pyrimidinthion (1,12 g), uhličitan draselný (5 g) a aceton (60 ml) se míchá a zahřívají k varu pod zpětným chladičem po dobu 5 hodin, směs se ochladí a přefiltruje. Filtrát se odpaří a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla, čímž se získá 4-(4,4-difluor-3-butenyl)thio/pyrimidin ve formě oleje.

Příklad 10

Tento příklad ilustruje přípravu 4-brom-1,1-difluor-1-butenu ve vodě jako reakčním prostředím.

Práškový zinek (98 g) se míchá ve vodě (400 ml) a jako katalysátor se přidá jod (0,6 g). V míchání se pokračuje a suspenze se zahřívá na teplotu 80 až 85 °C v atmosféře dusíku. Potom se během 2,5 hodiny po kapkách přidá 1,4-dibrom-1,1,2-trifluorbutan (281,5 g). Po skončení přidávání se v zahřívání pokračuje dalších 2,5 hodiny, až se podle plynové chromatografie se stacionární kapalnou fází zjistí, že veškerá výchozí sloučenina byla spotřebována. Produkt, 4-brom-1,1-difluor-1-buten, se z reakční směsi oddestiluje. Převážná část produktu se odebere z hlavy při teplotě 77,3 °C. Produkt se odbírá až do teploty hlavy 100 °C.

Výtěžek produktu byl 132,2 g o čistotě 94 %, měřeno plynovou chromatografií.

Příklad 11

Tento příklad ilustruje přípravu 4-brom-1,1-difluor-1-butenu elektrochemickou dehalogenací 1,4-dibrom-1,1,2-trifluorbutanu.

Roztok chloridu zinečnatého (2,0 g) v deionisované vodě (40 ml) se umístí do katodového oddílu malého laboratorního elektrolytického článku. Část roztoku se nechá difundovat přes skleněnou fritu v přepážce článku (30 mm průměr) do anodového oddílu. Katoda je tvořena olověným diskem (průměr 25 mm) nastaveným paralelně k přepážce článku a 25 mm od ní. Anoda je tvořena jednou grafitovou tyčinkou, 12 mm v průměru. 1,4-dibrom-1,1,2-trifluorbutan (5,0 g) se umístí do katodového oddílu a zde se míchá magnetickým míchadlem. Přidá se malé množství povrchově aktivního činidla, čímž se napomáhá dispergování 1,4-dibrom-1,1,2-trifluorbutanu. Článkem se nechá procházet proud 1,0 A po dobu 2 hodin, kdy analýza plynovou chromatografií ukázala přítomnost pouze 2 % nezreagované výchozí látky. Obsah katodového oddílu se oddestiluje, přičemž se destilát odebírá až do teploty hlavy 100 °C. Výtěžek 4-brom-1,1-difluor-1-butenu byl 1,4 g, potvrzeno NMR spektrem.

Příklad 12

Tento příklad ilustruje přípravu 4-brom-1,1-difluor-1-butenu dehalogenací 1,4-dibrom-1,1,2-trifluorbutanu kovovým hliníkem za použití vody jako reakčního prostředí.

Hliníkový prášek (0,4 g) se suspenduje ve vodě (10 ml) a přidá se krystalek jodu a koncentrovaná kyselina chlorovodíková (3 kapky). Pak se přidá 1,4-dibrom-1,1,2-trifluorbutan (270 g) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti až zmizí zabarvení jodu. Reakční směs se potom zahřívá na 67 °C přes noc (18 hodin) za míchání, až analýza plynovou chromato-

grafii ukáže, že zbývají pouze 2 % nezreagované výchozí látky. Produkt se z reakční směsi oddestiluje, přičemž se odbírá destilát mezi 65 °C a 100 °C. Výtěžek 4-brom-1,1-difluor-1-butenu byl 0,74 g.

Byla provedena analýza plynovou chromatografií a bylo nalezeno, že produkt je 83,7 % čistoty. Identita byla potvrzena NMR.

J. J. Kallit
JUDr. Jarmila Trapiova

č.j.	108562
DOŠLO	
05. 11. 96	

- 32 -

 URAD
 PRŮMYSLOVÉHO
 VLASTNICTVÍ
 PŘÍJ.

1. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

Het je pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický kruh nebo jeho benzderivát, popřípadě substituovaný alifatickou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, alicyklickou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, halogenalkenylovou skupinou, alkoxykupinou, alkenyloxyskupinou, alkoxyalkylovou skupinou, halogenalkoxykupinou, halogenalkenyloxyskupinou, alkylthioskupinou, halogenalkylthioskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, kde alkyl obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinou, kde alkyly obsahují 1 až 3 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, acylaminoskupinou, karboxyskupinou nebo jejím alifatickým esterem, karbamoylovou skupinou, monoalkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkyly, dialkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech, nebo polymethylenem substituovanou karbamoylovou skupinou, tvořící pětičlenný nebo šestičlenný kruh s atomem dusíku karbamoylové skupiny, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



se sloučeninou obecného vzorce III

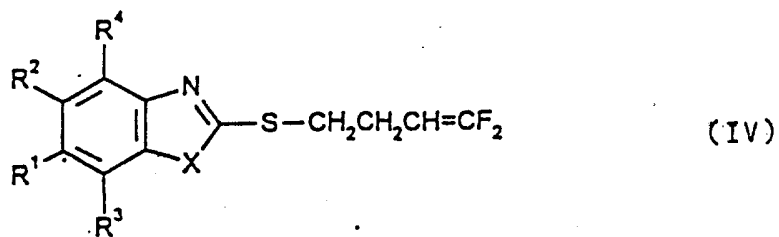


ve kterém

SUBSTITUTE SHEET

L je atom chloru nebo bromu nebo skupina obecného vzorce $-\text{OSO}_2\text{R}^a$, kde R^a je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylová skupina, popřípadě substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku.

2. Způsob podle nároku 1 pro přípravu sloučeniny obecného vzorce IV



ve kterém

X je atom kyslíku nebo síry,

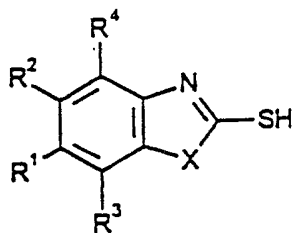
SUBSTITUTE SHEET

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, cykloalkylová skupina, alkylcykloalkylová skupina, atom halogenu, halogenalkylová skupina, halogenalkenylová skupina, alkoxy skupina, alkenyloxyskupina, alkoxyalkylová skupina, halogenalkoxy skupina, halogenalkenyloxyskupina, alkylthioskupina, halogenalkylthioskupina, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina, skupina NR^5R^6 , hydroxyskupina, acylaminoskupina, skupina $-CO_2R^7$, skupina $-CONR^6R^7$, nebo R^1 a R^2 spolu dohromady tvoří pětičlenný nebo šestičlenný kruh,

R^6 a R^7 jsou atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku,

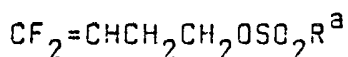
R^5 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku,

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



(V)

se sloučeninou obecného vzorce VI

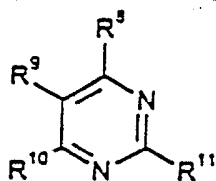


(VI)

ve kterém

R^a je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylová skupina, popřípadě substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku.

3. Způsob podle nároku 1 pro přípravu sloučeniny obecného vzorce X



(X)

ve kterém
R⁸, R⁹, R¹⁰ a R¹¹ jsou nezávisle na sobě atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, cykloalkylová skupina, alkylcykloalkylová skupina, atom halogenu, halogenalkylová skupina, halogenalkenylová skupina, alkoxy skupina, alkenyloxyskupina, alkoxyalkylová skupina, halogenalkoxy skupina, halogenalkenyl-oxyskupina, alkylthioskupina, halogenalkylthioskupina, skupina -SCH₂CH₂CH=CF₂, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina, skupina -NR¹²R¹³, hydroxyskupina, acylaminoskupina, skupina -CO₂R¹⁴, skupina -O(CH₂)_mCO₂R¹⁴, skupina -CONR¹³R¹⁴, fenylová skupina, benzylová skupina nebo benzyloxyskupina, přičemž fenylová skupina nebo fenylová část benzylové skupiny je popřípadě substituována v kruhu, nebo R⁹ a R¹⁰ spolu dohromady tvoří pětičlenný nebo šestičlenný kruh,

m je 1 nebo 2,

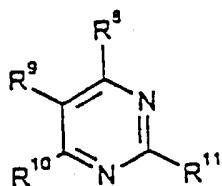
R¹³ a R¹⁴ jsou atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku,

R¹² je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku,

s tím, že alespoň jedna ze skupin R⁸ až R¹¹ je skupina

SCH₂CH₂CH=CF₂,

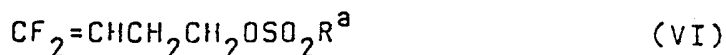
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XI



(XI)

SUBSTITUTE SHEET

se sloučeninou obecného vzorce VI



ve kterém

R^a je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylová skupina, popřípadě substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku.

4. Způsob podle nároku 1 pro přípravu sloučeniny obecného vzorce IV, jak je definována v nároku 2, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V, jak je definována v nároku 2, s 4-brom-1,1-difluor-1-butenem.

5. Způsob podle nároku 1 pro přípravu sloučeniny obecného vzorce X, jak je definována v nároku 3, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XI, jak je definována v nároku 3, s 4-brom-1,1-difluor-1-butenem.

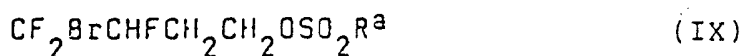
6. Sloučenina obecného vzorce III



ve kterém

L je atom bromu nebo chloru nebo skupina vzorce $-\text{OSO}_2\text{R}^a$, kde R^a je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylová skupina, popřípadě substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku.

7. Sloučenina obecného vzorce IX



SUBSTITUTE SHEET

ve kterém

R^a je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylová skupina, popřípadě substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku.

8. 4-brom-1,1-difluor-1-buten.

9. Způsob přípravy 4-brom-1,1-difluor-1-butenu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechá reagovat 1,4-dibrom-1,1,2-trifluorbutan s debromfluoračním činidlem.

10. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že debromfluorační reakce se provádí v reakčním prostředí, které sestává v podstatě z vody.

J. J. Kubiš
JUDr. Jarmila Traplová