



H U 0 0 0 2 1 3 8 3 0 B

(19) Országkód:

HU**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG****MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL****SZABADALMI
LEÍRÁS**

(21) A bejelentés ügyszáma: P 92 03164
(22) A bejelentés napja: 1992. 10. 06.
(30) Elsőbbségi adatok:
772 523 1991. 10. 07. US

(40) A közzététel napja: 1993. 06. 28.
(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1997. 10. 28.

(11) Lajstromszám:

213 830 B(51) Int. Cl.⁶**C 07 D 239/88**
C 07 D 239/95

(72) Feltalálók:

Krauss, Richard C., Midland, Michigan (US)
Krumel, Karl L., Midland, Michigan (US)
Ringer, James W., Midland, Michigan (US)
Tai, Jimmy J., Midland, Michigan (US)

(73) Szabadalmas:

DowElanco, Indianapolis, Indiana (US)

(74) Képviseelő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

Javított eljárás 4-halogén-kinazolin-származékok előállítására

(57) KIVONAT

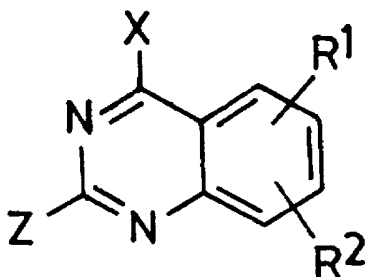
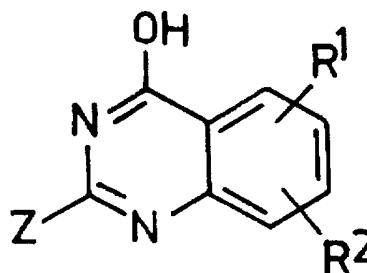
A találmány tárgya eljárás a (II) általános képletű halo-
gén-kinazolin-származékok – a képletben

X jelentése klór- vagy brómatom,
Z jelentése hidrogén- vagy klóratom vagy me-
til- vagy metoxicsoport,

R¹ és R² egymástól függetlenül hidrogén-, fluor-, klór-
vagy brómatomot vagy -R, -OR, -SR vagy
nitrocsoportot jelent, és

R jelentése fluor- vagy klóratommal adott eset-
ben helyettesített, egyenes vagy elágazó láncú
alkilcsoport -

előállítására. A találmány értelmében úgy járnak el, hogy
valamely (III) általános képletű 4-hidroxi-kinazolin-
-származékot – a képletben Z, R¹, R² és R jelentése az
előzőekben megadott – egy karbonil-, tionil- vagy
foszforil-halogeniddel reagáltatnak egy N,N-dialkil-
-formamid katalitikus mennyisége és egy oldható
halogenidő katalitikus mennyisége jelenlétében.

**(II)****(III)**

A leírás terjedelme: 5 oldal (ezen belül 1 lap ábra)

HU 213 830 B

A találmány tárgya javított eljárás 4-halogén-kinazolin-származékok előállítására a megfelelő 4-hidroxi-kinazolin-származékok halogénezése útján. Közelebbről, a találmány a 4-hidroxi-kinazolin-származékoknak Vilsmeier-reagenssel végzett gyorsított halogénezésére vonatkozik katalitikus mennyiségű oldható halogenid só jelenlétében.

Az (I) általános képletű kinazolin-származékok, például a 326,329 számú európai szabadalmi bejelentésben ismertetett vegyületek értékes vegyületek mint fungicid, miticid és inszekticid hatóanyagok a növényvédelemben. Az ilyen típusú vegyületeket általában egy 4-halogén-kinazolin és egy alkohol reagáltatása útján állították elő. A 4-halogén-kinazolin-származékokat viszont a megfelelő 4-hidroxi-kinazolin-származékok halogénezésével állíthatjuk elő.

A szakirodalom szerint a 4-hidroxi-kinazolin-származékoknak a megfelelő 4-halogén-kinazolin-származékokká való átalakítása során a leginkább előnyösen viszonylag kevésbé stabil trifenil-foszfit – halogén komplexeket alkalmaznak. Ennél az eljárásnál a trifenil-foszfit – halogén reagensből legalább egy molekvalensnyi mennyiségre van szükség, továbbá az eljárás megvalósításához szükség van egy molekvalensnyi tercier amin bázisra, egy közömbös szerves oldószerre és arra, hogy legfeljebb $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ körüli hőmérsékleten menjen végbe a reakció. Ráadásul az eljárás viszonylag bonyolult, számos elkülönítési és keringtetési műveletet tesz szükségessé. Éppen ezért fennáll az igény egy olyan egyszerűsített eljárásra, amely a trifenil-foszfit-halogén komplex mint halogénezőszer alkalmazásával kapcsolatos hátrányok nélkül valósítható meg.

Felismertük, hogy a kívánt halogénezés végrehajtható Vilsmeier-reagens felhasználásával. Felismertük továbbá, hogy a reakciósebesség lényegesen fokozható halogenidnek bizonyos formáinak katalitikus mennyiségét adagolva.

Így a találmány tárgya eljárás a (II) általános képletű 4-halogén-kinazolin-származékok – a képletben

X jelentése klór- vagy brómatom,
 Z jelentése hidrogén- vagy klóratom vagy metil- vagy metoxicsoport,
 R¹ és R² egymástól függetlenül hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatomot vagy -R, -OR, -SR vagy nitrosoportot jelent, és
 R jelentése fluor- vagy klóratommal adott esetben helyettesített, egyenes vagy elágazó láncú 1–4 szénatomos alkilcsoport – előállítására.

A találmány értelmében úgy járunk el, hogy valamely (III) általános képletű 4-hidroxi-kinazolin-származékot – a képletben Z, R¹, R² és R jelentése a (II) általános képletnél megadott – egy karbonil-, tionil- vagy foszforil-halogeniddel reagáltatunk egy N,N-dialkil-formamid és egy oldható halogenid só katalitikus mennyiségei jelenlétében.

A találmány szerinti eljárás főbb előnyei közül megemlíthetjük, hogy nincs szükség viszonylag kevésbé stabil halogénezőszer alkalmazására, szerves oldószer alkalmazására és egy molekvalens tercier amin bázis alkalmazására. Ráadásul a találmány szerinti eljárás

megvalósítására alkalmas berendezések és műveletek lényegesen egyszerűsíthetők, ugyanakkor a reagáltatást végrehajthatjuk hűtés nélkül.

A leírásban az „alkilcsoport” és „rövidszénláncú alkilcsoport” kifejezések alatt egyenes vagy elágazó láncú 1–4 szénatomos alkilcsoportokat értünk.

Ha a halogének csoportjának egyes tagjait specifikusan nem említjük, akkor a „halogén”, „halogenid”, „halo” és „hal” kifejezések alatt korlátozottan a klór- és a brómatomot értjük.

A találmány szerinti eljárásban kiindulási vegyületként használt (III) általános képletű 4-hidroxi-kinazolin-származékok ismert vegyületek, előállíthatók például a 326,329 számú európai szabadalmi leírásban vagy az ebben a leírásban ismertetett publikációk valamelyikében leírt eljárásokkal. Előnyösek az olyan (III) általános képletű vegyületek kiindulási anyagként, amelyeknél Z jelentése hidrogénatom, míg R¹ és R² egymástól függetlenül hidrogén-, fluor- vagy klóratomot vagy -R vagy -OR csoportot jelent. A leginkább előnyös kiindulási anyagok azok, amelyek (III) általános képletében Z és R² hidrogénatomot jelent, míg R¹ jelentése hidrogén- vagy fluoratom vagy metil- vagy metoxicsoport. R¹ előnyösen a kinazolin-gyűrűrendszer 5-, 6- vagy 8-helyzetében kapcsolódik.

A Vilsmeier-reagens alatt általában dimetilformamid és egy foszforil-halogenid, tionil-halogenid vagy karbonil-halogenid 1 : 1 tömegarányú komplexét értik; lásd ilyen vonatkozásban Fieser és Fieser cikkét a „Reagent for Organic Synthesis” című könyv 1. kötetének 284–285., illetve 286–289. oldalain (a könyv megjelent a John Wiley & Sons kiadó gondozásában 1967-ben). Bár ez a reagens előállítható bármely szekunder amin N-formil-származékát használva, az N,N-dialkil-formamidok előnyösek és a dimetil-formamid különösen előnyös. Bár használhatunk a reagens előállítására foszforil-halogenideket, tionil-halogenideket és karbonil-halogenideket egyaránt, a tionil-halogenidek előnyösek mind alkalmazhatóságuk egyszerűsége, mind biztonságosságuk miatt, és arra való tekintettel, hogy a képződő melléktermékek, azaz a kén-dioxid és a hidrogén-halogenid könnyebben kezelhetők. A klorid előnyösebb a bromidnál.

Gyakran célszerű lehet a foszforil-, tionil- vagy karbonil-halogenidet hasznosítani a reagáltatáshoz oldószerként egy tipikusabban alkalmazott szerves oldószer helyett. Bár a Vilsmeier-reagenst általában a 4-hidroxi-kinazolin-származékokra vonatkoztatva sztöchiometrikus mennyiségekben használjuk, ha a foszforil-, tionil- vagy karbonil-halogenid nagy fölöslegben kerül felhasználásra, például 5–100 molekvalensnyi mennyiségben 1 mól 4-hidroxi-kinazolin-származékokra vonatkoztatva, akkor egyben oldószerként szolgál, és így csak katalitikus mennyiségben egy szekunder amin N-formil-származékára van szükség. Ha egyszer már a halogénezési reakcióban felhasználásra kerül, akkor az aktuális reagens gyorsan pótlódik az oldószerrel új komplexet alkotva. Bár a reakciósebesség függ a szekunder amin N-formil-származékának koncentrációjától, 1 molekvalens 4-hidroxi-kinazolin-származékokra vonatkoztatva előnyö-

sen csak 0,01–0,15 mólekivalens dialkil-formamidot használunk.

1 mólekivalens 4-hidroxi-kinazolin-származékra vonatkoztatva mindössze 0,01–0,15 mólekivalens dialkil-formamid alkalmazása esetén az átalakulás nem olyan gyorsan mehet végbe, mint az kívánatos lenne. A reakciót ugyanakkor felgyorsíthatjuk egy oldható halogenidsó katalitikusan hatásos mennyiségének adagolása útján. Az oldható halogenidsók általában azok, amelyek szerves kationokat tartalmaznak, és így közéjük tartozik – bár körüket nem lehet ezekre korlátozni – az aromás aminokkal alkotott hidrogén-halogenidek, kvaterner ammónium- vagy foszfónium-halogenidek és a tercier ammónium-halogenidek. Az aromás aminok hidrogén-halogenidjei alatt értjük egy aromás N-heterociklusos vegyület hidrogén-halogenidsóját, például a piridinium-hidrokloridot vagy az izomer pikolinium-hidrokloridokat. A kvaterner ammónium- vagy foszfónium-halogenidek alatt a tetraalkil- vagy aril-ammónium- vagy foszfónium-halogenideket, így például a tetrametil-ammónium-kloridot, tetrafenil-foszfónium-kloridot, benzil-trietil-ammónium-bromidot, nonil-trifenil-foszfónium-kloridot vagy a tetrabutil-ammónium-bromidot értjük. Egy tercier ammónium-halogenid alatt egy tercier amin hidrogén-halogenidsóját, így például a trietil-amin hidroklorid-sóját értjük. A kloridok általában előnyösebbek a bromidoknál. Az oldható halogenidsókat általában 1 mólekivalens 4-hidroxi-kinazolin-származékra vonatkoztatva 0,05–1,0 mólekivalensnyi mennyiségekben használjuk.

A találmány szerinti eljárást általában úgy hajtjuk végre, hogy egy reakcióedénybe bemérjük a (III) általános képletű 4-hidroxi-kinazolin-származékot, a foszforil-, tionil- vagy karbonil-halogenidet és az oldható halogenidsót, majd egy N,N-dialkil-formamid katalitikus mennyiségét adagoljuk. A reakcióelegyet ezután reagálni hagyjuk, jellegzetesen visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben, míg a halogénezés teljes. Tekintettel arra, hogy a 4-halogén-kinazolin-származékok jellegzetes módon nem stabilak, irritáló szaguk van és feltételezhetően mutagén hatásúak, ezért nem célszerű elkülönítésük önmagukban. Így a 4-halogén-kinazolin-származékokat rendszerint *in situ* egy alkohollal reagáltatjuk, mielőtt elkülönítenénk vagy elemeznénk ezeket az anyagokat. Először a főlegben lévő foszforil-, tionil- vagy karbonil-halogenidet elpárologtatjuk, ezt követően olyan mennyiségű alkoholt adagolunk, amely egyrészt elfogyasztja az esetleg visszamaradt foszforil-, tionil- vagy karbonil-halogenidet, majd a 4-halogén-kinazolin-származékot a megfelelő alkoxi-analóggá alakítja át. A képződött 4-alkoxi-származékot azután szokásos módon különíthetjük el.

A reakcióhőmérséklet nem lényeges, a reagáltatást jellegzetes módon végrehajthatjuk 50 °C és 105 °C közötti hőmérsékleteken, de a leginkább célszerűen a reakcióelegy forráspontjának megfelelő hőmérsékleten. A reagáltatáshoz alkalmazott nyomás sem lényeges, dolgozhatunk atmoszférikus nyomáson vagy ennél magasabb nyomáson. Bár az atmoszférikusnál nagyobb nyomások célszerűek lehetnek karbonil-halogenid alkalma-

zása esetén, elegendő az atmoszférikus nyomás, sőt előnyös foszforil-halogenidek vagy tionil-halogenidek alkalmazása esetén.

5 A találmányt közelebbről a következő példákkal kívánjuk megvilágítani. A képződött 4-halogén-kinazolin-származékokat *in situ* egy alkohollal reagáltatjuk savas körülmények között az elkülönítést vagy elemzést megelőzően.

10 1. PÉLDA

4-klór-kinazolin előállítása

Klórozási kísérletsorozatot hajtunk végre a következőkben ismertetett módon. A kísérletek eredményeit a I. táblázatban adjuk meg.

15 Reakcióedénybe bemérünk 21,9 g (0,15 mól) 4-hidroxi-kinazolint, 150 ml (244 g, 2,06 mól) tionil-kloridot és – ha egyáltalán adagolunk – a megadott mennyiségű katalizátort, majd ezt követően a megadott mennyiségű dimetil-formamidot (DMF) adagoljuk. Az így kapott reakcióelegyet 75–78 °C-on visszafolyató hűtő alkalmazásával addig forraljuk, míg a reakció teljessé válik, amit az oldat feltisztulása és a reakcióelegy gázkromatográfiás elemzése útján határozunk meg. A reakcióelegyből vett mintákat ezután n-butanollal rázzuk össze 25 a főlős tionil-klorid elbontása céljából, majd a képződött nem stabil 4-klór-kinazolint 4-butoxi-analógiává alakítjuk át.

I. TÁBLÁZAT

30 4-klór-kinazolin előállítási módszereinek adatai

Katalizátor	Mól ¹ katalizátor	Mól ¹ DMF	Reakcióidő ² (óra)
–	–	0,100	1,5
–	–	0,030	8–10
–	–	0,020	>24
pyr ³	1,0	0,030	2,0
TMAC ⁴	0,4	0,018	1,5
TMAC ⁴	0,09	0,017	3,0
TMAC ⁴	0,1	0,010	6,5

35

40

45

50

55

60

1: 4-hidroxi-kinazolinra vonatkoztatott mólekivalens

2: a reakció befejeződéséhez szükséges idő

3: piridinium-hidroklorid

4: tetrametil-ammónium-klorid.

2. PÉLDA

4-klór-kinazolin előállítása és

4-{2-[4-(terc-butil)-fenil]-etoxi}-kinazolinná való átalakítása

Reakcióedénybe bemérünk 21,9 g (0,15 mól) 4-hidroxi-kinazolint, 150 ml (244 g, 2,06 mól) tionil-kloridot és 16,4 g (0,15 mól) trimetil-ammónium-kloridot, majd az így kapott reakcióelegyhez 0,202 g dimetil-formamidot adagolunk. Ezt követően a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 1,5 órán át forraljuk, amikor is a reakcióelegy feltisztul. A tionil-kloridot ezután elpárologtatjuk, majd klór-benzolt adagolunk oldószerként, illetve az esetleg visszamaradt tionil-klorid el-

bontása céljából. A klór-benzolos oldathoz ezután 28,1 g 4-(terc-butil)-fenil-etanol adagolunk, majd a reakcióelegyen rövid időn át vízmentes gázalakú hidrogén-kloridot vezetünk át, miközben a reakcióelegyet 35–40 °C-on tartjuk. Lehűtése után a reakcióelegyet 300 ml 1%-os vizes ammónium-hidroxid-oldattal mossuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A kapott szilárd maradékot hexánból átkristályosítjuk, amikor a cím szerinti vegyületet kapjuk 70–71 °C olvadáspontú kristályok alakjában.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (II) általános képletű halogén-kinazolin-származékok – a képletben

X jelentése klór- vagy brómatom,

Z jelentése hidrogén- vagy klóratom vagy metil- vagy metoxicsoport,

R¹ és R² egymástól függetlenül hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatomot vagy -R, -OR, -SR vagy nitrocsoportot jelent, és

R jelentése fluor- vagy klóratommal adott esetben helyettesített, egyenes vagy elágazó láncú 1–4 szénatomos alkilcsoport -

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (III) általános képletű 4-hidroxi-kinazolin-származékot – a képletben Z, R¹, R² és R jelentése a tárgyi körben megadott – egy karbonil-, tionil- vagy foszforil-halogeniddel reagáltatunk egy N,N-dialkil-formamid katalitikus mennyisége és egy oldható halogenid katalitikus mennyisége jelenlétében.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (II) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknél Z és R² jelentése hidrogénatom, míg R¹ jelentése hidrogén- vagy fluoratom vagy metil- vagy metoxicsoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (II) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknél R¹ a

kinazolin-gyűrűrendszer 5-, 6- vagy 8-helyzetében kapcsolódik, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy N,N-dialkil-formamidként dimetil-formamidot használunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás X helyén klóratomot hordozó (II) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy karbonil-, tionil- vagy foszforil-halogenidként tionil-kloridot használunk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy oldható halogenidsóként egy tetraalkil-ammónium-kloridot használunk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás a (II) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (IIa) általános képletű vegyületek – a képletben

R¹ jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom vagy -R vagy -OR csoport, és

R jelentése fluor- vagy klóratommal adott esetben szubsztituált, egyenes vagy elágazó láncú 1–4 szénatomos alkilcsoport -

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (IIIa) általános képletű 4-hidroxi-kinazolin-származékot – a képletben R¹ és R jelentése a tárgyi körben megadott – tionil-kloriddal reagáltatunk egy N,N-dialkil-formamid katalitikus mennyisége és egy aromás amin hidrogén-halogenidnek katalitikus mennyisége jelenlétében.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás olyan (IIa) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknél R¹ a kinazolin-gyűrűrendszer 5-, 6- vagy 8-helyzetében kapcsolódik, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

9. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy N,N-dialkil-formamidként dimetil-formamidot használunk.

10. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy aromás amin hidrogén-halogenidsójaként vagy kvaterner vagy tercier ammónium-halogenidként egy tetraalkil-ammónium-kloridot használunk.

