

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

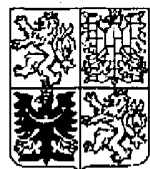
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2394-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **28. 01. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **01.02.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/96300718**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11. 11. 98**
(Věstník č. 11/98)

(86) PCT číslo: **PCT/EP97/00370**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/28122**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 C 323/22
C 07 C 319/20
C 07 C 319/14
C 07 C 201/12

(71) Přihlášovatel:

RHONE-POULENC AGRO, Lyon Cédex, FR;

(72) Původce:

Pevere Virginie, Lyon, FR;

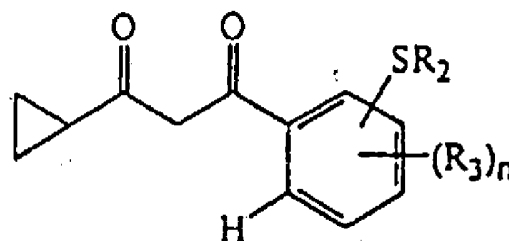
Gadras Alain, Lyon, FR;

Cramp Susan Mary, Ongar, GB;

Ellwood Charles Walter, Ongar, GB;

(74) Zástupce:

Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7,
17000;



(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob přípravy diketonových sloučenin

(57) Anotace:

Vynález se týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R₂ je nižší alkyl nebo fenyl popřípadě substituovaný jednou až pěti skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné, zvolené z nižšího alkylu, nižšího halogenalkylu, halogenu a -SR₄, R₃ je halogen, nižší alkyl, nižší halogenalkyl, nižší alkoxy, nižší halogenalkoxy, -S-alkyl, cykloalkyl obsahující 3 až 7 atomů uhlíku v kruhu, alkenyl nebo alkinyl obsahující 3 až 7 atomů uhlíku nebo -/CR₅R₆/q-SR₂, kde q je jedna nebo dvě, R₄ je nižší alkyl, R₅ a R₆ představují nezávisle na sobě vodík, nižší alkyl nebo nižší halogenalkyl a n je nula nebo celé číslo od jedné do tří, jakož i meziproductů použitých pro přípravu sloučenin vzorce II a způsobů přípravy těchto sloučenin.

CZ 2394-98 A3

176 252/HK

Způsob přípravy diketonových sloučeninOblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy ketonových sloučenin a produktů získaných tímto způsobem. Zejména se vynález týká přípravy meziproductů pro výrobu pesticidů.

Dosavadní stav techniky

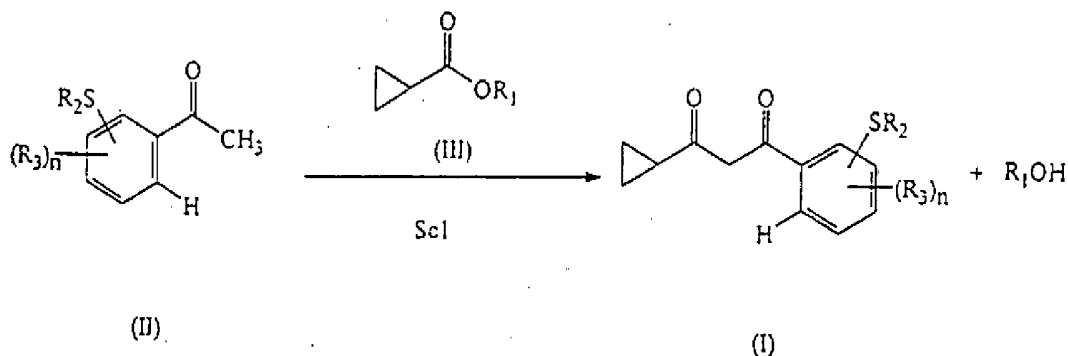
Pesticidní 4-benzoylisoxazoly, zejména 5-cyklopropylisoxazolové herbicidy a meziproducty pro jejich syntézu jsou popsány v literatuře, například v evropských zveřejněných patentových přihláškách č. 0418175, 0487353, 0527036, 0560482, 0609798 a 0682659.

Jsou známy různé způsoby přípravy těchto sloučenin.

Podstata vynálezu

Vynález si klade za cíl poskytnout zdokonalené způsoby přípravy těchto sloučenin a jejich meziproductů.

Podle jednoho význaku vynálezu je předmětem vynálezu způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I reakcí sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III podle níže uvedeného reakčního schématu Scl:



ve kterém

- R₁ je nižší alkylová skupina;
- R₂ je nižší alkylová skupina nebo fenylová skupina popřípadě substituovaná jednou skupinou až pěti skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou zvoleny z nižší alkylové skupiny, nižší halogenalkylové skupiny a skupiny -SR₄;
- R₃ je atom halogenu, nižší alkylová skupina, nižší halogenalkylová skupina, nižší alkoxy skupina, nižší halogenalkoxy skupina, -S-alkylová skupina, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku v kruhu, alkenylová skupina nebo alkinyllová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku nebo -(CR₅R₆)_q-SR₂, kde q je číslo jedna nebo dvě,
- n je nula nebo celé číslo od jedné do tří,
- R₄ je nižší alkylová skupina a
- R₅ a R₆ znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo nižší halogenalkylovou skupinu.

Sloučeniny obecného vzorce I a řada způsobů pro jejich přípravu byly popsány v evropských patentových přihláškách uvedených shora.

Výrazem "nižší" jsou míněny zbytky obsahující nejméně jeden uhlovodíkový řetězec, přičemž se předpokládá, že tyto zbytky obsahují jeden až šest atomů uhlíku vzájemně spojených do přímého nebo rozvětveného uhlíkového řetězce.

R₁ a R₂ znamenají s výhodou nižší alkylovou skupinu (nejvýhodněji methylovou skupinu).

Skupina -SR₂ je s výhodou obsažena v poloze 2, 3 nebo 4 fenylového řetězce (nejvýhodněji v poloze 2).

S výhodou n znamená číslo jedna nebo dvě.

Při reakci se obvykle dosahuje lepšího výtěžku, když skupina R_3 není atom halogenu v poloze 2-fenylového kruhu.

R_3 je s výhodou atom halogenu nebo trifluormethylová skupina. Výhodněji je $(R_3)_n$ skupina 4- CF_3 nebo 3,4-dichlor.

Shora uvedené sloučeniny obecného vzorce III jsou známe z literatury a jejich příprava byla výslovně popsána v literatuře známé odborníkům. Některé odkazy týkající se zvláště přípravy tohoto reakčního činidla může odborník nalézt v různých zdrojích chemické literatury včetně Chemical Abstracts a informačních databáz dostupných veřejnosti.

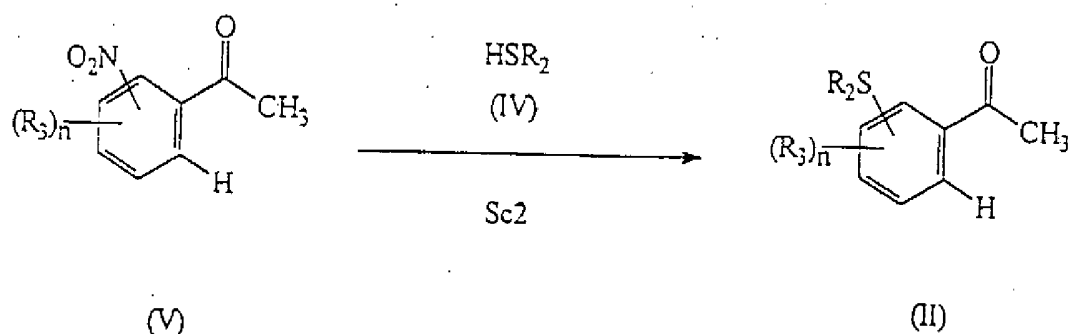
Příprava sloučenin obecného vzorce I za použití sloučenin obecného vzorce II a obecného vzorce III podle schématu Sc1 může být s výhodou provedena v polárním nebo nepolárním aprotickém rozpouštědle. Příklady polárních aprotických rozpouštědel zahrnují dimethylsulfoxid, dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-dimethylpyrrolidon, sloučeninu obecného vzorce III, etherovou sloučeninu, zejména dioxan a tetrahydrofuran, nebo aromatický nebo alifatický halogenovaný uhlovodík, zejména chlorbenzeny. Příklady apolárních aprotických rozpouštědel zahrnují aromatické nebo alifatické uhlovodíky, zejména toluen a xyleny.

Reakční teplota použitá shora v Sc1 činí obvykle 0 °C až teplota varu rozpouštědla, s výhodou 0 °C až 100 °C. K reakci obvykle dochází v přítomnosti silné báze, která je nejvýhodněji zvolena z alkoxidu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, zejména ethoxidu sodného, methoxidu sodného, terc.butoxidu sodného nebo draselného, a hydridu kovu (zejména hydridu sodného).

Podle výhodné varianty způsobu podle vynálezu se reakce provádí s kontinuální destilací alkoholu R_1-OH , vytvořeného

v průběhu reakce, za atmosferického tlaku nebo za sníženého tlaku (s výhodou od 1 až 20 % pod atmosferickým tlakem). Vytvořený alkohol R_1-OH se může popřípadě odstranit použitím vhodného molekulárního síta, například molekulárního síta 4×10^{-10} m.

Předmětem dalšího význaku vynálezu je způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce II reakcí sloučeniny obecného vzorce V s merkaptanem obecného vzorce IV, popřípadě přítomného ve formě thiolátu, podle reakčního schématu Sc2 uvedeného níže:



ve kterém mají R_2 , R_3 a n v obecných vzorcích II a V stejné významy, jaké jsou uvedeny dříve u reakčního schématu Sc1. Skupina $-NO_2$ je obvykle přítomna v poloze 2 nebo 4, s výhodou v poloze 2 fenylového kruhu.

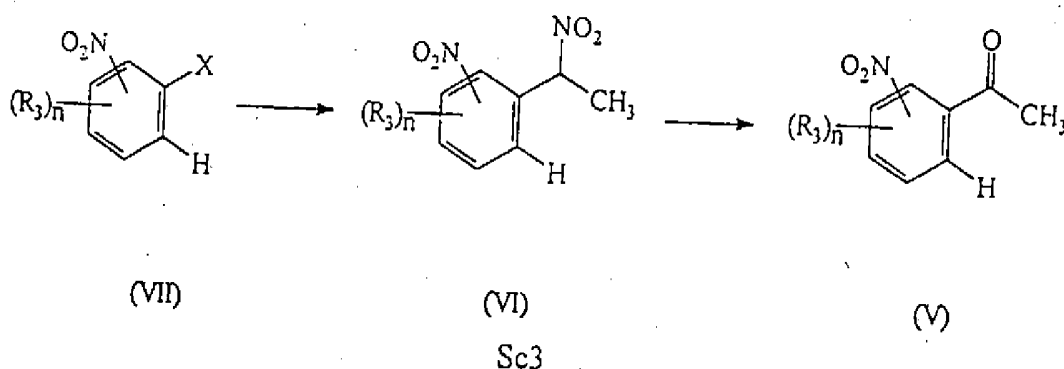
Sloučeniny obecného vzorce HSR_2 jsou známy z literatury a jejich příprava je výslovně uvedena v literatuře známé odborníkům. Odkazy, které se přímo týkají přípravy tohoto reakčního činidla může nalézt odborník v různých zdrojích klasické chemické literatury včetně Chemical Abstracts a v informačních databázích dostupných veřejnosti. Soli thiolátů odvozené od sloučeniny obecného vzorce IV mohou být připraveny prostředky známými odborníkům. Tyto thioláty jsou s výhodou soli alkalických kovů, zejména thiolát sodný nebo thiolát draselný.

Příprava sloučenin obecného vzorce II podle schématu

Sc2 z acetofenonu obecného vzorce V a sloučeniny obecného vzorce IV se provádí s výhodou v rozpouštědle sloučeniny obecného vzorce IV, které by mělo být inertní vůči reakčním podmínkám. Příklady jiných vhodných rozpouštědel zahrnují sulfoxidy jako dimethylsulfoxid, amidy jako dimethylformamid, N, N-dimethylacetamid a N-methylpyrrolidon, ketony jako aceton a methylisobutylketon, etherová rozpouštědla, zejména dioxan a tetrahydrofuran, aromatické, alifatické a cykloalifatické uhlovodíky a halogenované nebo nehalogenované uhlovodíky, zejména chlorbenzen, dichlormethan a toluen. Přítomnost malého množství vody je také přijatelná, protože umožňuje solubilizaci thiolátu.

Když dochází k reakci podle schématu Sc2 za použití sloučeniny obecného vzorce IV ve formě merkaptanu a ne ve formě thiolátové soli, reakce se s výhodou ovlivňuje za přítomnosti báze jako hydroxidu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy (s výhodou hydroxidu sodného nebo draselného) nebo uhličitanu nebo hydridu (jako hydridu sodného). Reakce se může též uskutečnit za použití různých forem katalyzátoru, zejména katalyzátorů fázovým přenosem, jako kvarterních amoniových solí, například tetrabutylamoniumbromidu.

Předmětem dalšího význaku vynálezu je způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce V reakcí sloučeniny obecného vzorce VII nebo VI jakož i způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce VI ze sloučeniny obecného vzorce VII podle reakčního schématu Sc3 uvedeného níže:



ve kterém...

R₃ a n mají stejné významy jako v reakčních schématech Sc₂

a Sc₁ a

X představuje atom halogenu, s výhodou atom chloru nebo atom fluoru.

Skupina -NO₂ v obecném vzorci VII je s výhodou v poloze 2 nebo 4, nejvýhodněji v poloze 2 fenylového kruhu.

Tyto dvě reakce tvoří dohromady shora uvedené reakční schéma Sc₃ a jsou obvykle oddělené, ale s výhodou k nim může docházet postupně. To znamená, že sloučeniny obecného vzorce V mohou být připraveny ze sloučenin obecného vzorce VII přes meziprodukt obecného vzorce VI, který může být izolován nebo použit in situ v průběhu reakce.

Reakční podmínky pro přípravu sloučeniny obecného vzorce V ze sloučeniny obecného vzorce VI jsou známé a popsány v literatuře, zejména J.G. Reidem a J.M. Reny Rungem v Tetrahedron Letters, sv. 31 (1990) str. 1093 až 1096, G.A. Olahem a spol. v Synthesis (1980) str. 662 až 663, N. Kornblumem a spol. v J.Org.Chem., sv.47 (1982) str. 4534 až 4538, S.Chandrasekaranem a spol. v Synthetic Communications, sv. 17 (1987), str. 195 až 201.

Vynález se tedy také týká přípravy sloučenin obecného vzorce VI ze sloučenin obecného vzorce VII reakcí nitroethanu v přítomnosti báze v rozpouštědle, které je zvoleno ze sloučeniny obecného vzorce VII, nitroethanu, rozpouštědla inertního vůči reakčním podmínkám, a přičemž báze je zvolena z hydroxidu, uhličitanu, hydridu, alkoxidu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy a guanidinu. Výhoda tohoto význaku vynálezu spočívá v tom, že je možno použít v reakčním schématu Sc₃ poměrně jednoduché báze.

K rozpouštědlům, která jsou vhodná pro použití, patří samotný nitroethan (použitý v přebytku ve srovnání s množstvím normálně použitým jako reakční složka), aromatické nebo alifatické halogenované nebo nehalogenované uhlovodíky, zejména chlorbenzen, aromatické nebo alifatické uhlovodíky, zejména toluen a xyleny, polární aprotická rozpouštědla jako dimethylsulfoxid, dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon, acetonitril, etherová rozpouštědla, zejména dioxan a tetrahydrofuran. Je také přípustná přítomnost malého množství vody, které umožňuje solubilizaci reakční směsi, aniž reaguje s reakčními složkami samotnými.

Reakční teplota činí obvykle 0 °C až 50 °C. Reakci je také možno provádět ve vodném nebo nevodném prostředí. Mezi bázemi vhodnými pro použití v tomto procesu je možno jmenovat hydroxidy nebo uhličitany alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, s výhodou sodné nebo draselné, uhličitany sodný, uhličitany draselný nebo uhličitany cesný, nebo tetramethylguanidin. Tyto báze mohou být použity samotné nebo ve směsi s jinými. Reakce může být také účelně provedena za použití různých typů katalyzátorů, zejména katalyzátorů fázovým přenosem, jako je kvarterní amoniová sůl, například tetrabutylamoniumbromid.

Některé meziprodukty obecného vzorce II jsou nové a jako takové spadají do rozsahu vynálezu, zejména 2-methylthio-4-trifluormethylacetofenon a 3,4-dichlor-2-(methylthio)acetofenon.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady ilustrují vynález, aniž by omezovaly jeho rozsah.

Příklad 1

Příprava 1-cyklopropyl-3-(2-methylthio-4-trifluormethylfenyl)propan-1,3-dionu (reakční schéma Sc1)

Do reakční nádoby se vnese pod inertní atmosférou 1,15 g methoxidu sodného a 22 ml toluenu. To se zahřeje na 80 °C za tlaku 40 kPa. Během 3 hodin za trvalé destilace vytvořeného methanolu se přidá směs 3,3 ml methylcyklopropylkarboxylátu a 3,8 g 2-methylthio-4-trifluormethylacetofenonu v 6 ml bezvodého toluenu. Reakční směs se míchá jednu hodinu při 80 °C, načež se ochladí a diketon se vysráží ve směsi 80 ml ledové vody obsahující 0,75 ml koncentrované kyseliny sírové. Organická fáze se oddělí, promyje vodou a toluen se odstraní za sníženého tlaku, čímž se získá 3,67 g 1-cyklopropyl-3-(2-methylthio-4-trifluormethylfenyl)propan-1,3-dionu ve formě oranžového prášku o teplotě tání 64 °C. Výtěžek = 75 %.

Když se postupovalo podobným způsobem, přičemž se zahřívalo při teplotě 70 °C a tlaku 23 kPa, získal se 3-(4-chlor-2-methylthiofenyl)-1-cyklopropylpropan-1,3-dion v 98%ním výtěžku (čistota vyšší než 80 %). Tato sloučenina byla také připravena podobně, když reakce probíhala při teplotě 70 °C po dobu 6,5 hodin a v přítomnosti molekulárních sít 4×10^{-10} m místo trvalé destilace vytvořeného methanolu.

Příklad 2

Příprava 1-cyklopropyl-3-(3,4-dichlor-2-(methylthio)fenyl)propan-1,3-dionu (reakční schéma Sc1)

Hydrid sodný (0,178 g, 60% olejová disperze, 0,0045 M) se suspenduje v 1,8 ml tetrahydrofuranu, míchá se a zahřívá pod zpětným chladičem, přičemž se přidává roztok směsi methylcyklopropankarboxylátu (0,42 g, 0,0042 M) a 3,4-dichlor-2-(methylthio)acetofenon (0,5 g, 0,0021 M) v tetrahydrofura-

nu (3 ml). Směs se míchá a zahřívá pod zpětným chladičem 3,5 hodiny, načež se ochladí a vleje na nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Směs se pak extrahuje etherem, promyje se solankou, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří, čímž se získá guma, která se vyčistí ultrarychlou chromatografií v suché kolóně, přičemž se eluuje ethylacetátem v cyklohexanu. Získá se tak 3-cyklopropyl-1-(3,4-dichlor-2-(methylthio)fenyl)propan-1,3-dion (0,35 g, 55 %) ve formě žlutého oleje.

Příklad 3

Příprava 2-methylthio-4-trifluormethylacetofenonu (reakční schéma Sc2)

K 0,15 g 2-nitro-4-trifluormethylacetofenonu zředěnému v 0,5 ml acetonu se přidá 0,256 g vodného roztoku 21 % hmotnostních thiomethoxidu sodného a směs se míchá pět hodin při 20 °C. Vodná fáze se oddělí, pak odstraní, přidají se 2 ml vody a aceton se odstraní za sníženého tlaku. Na směs se pak působí dichlormethanem a vodná fáze se odstraní. Organická fáze se promyje čerstvou vodou, načež se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 0,085 g 2-methylthio-4-trifluormethylacetofenonu o teplotě tání 71 °C.

Když se postupuje stejným způsobem, může se připravit 3,4-dichlor-2-(methylthio)acetofenon, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 2,4(s, 3H), 2,6(s, 3H), 7,15(d, 1H), 7,5(d, 1H).

Příklad 4

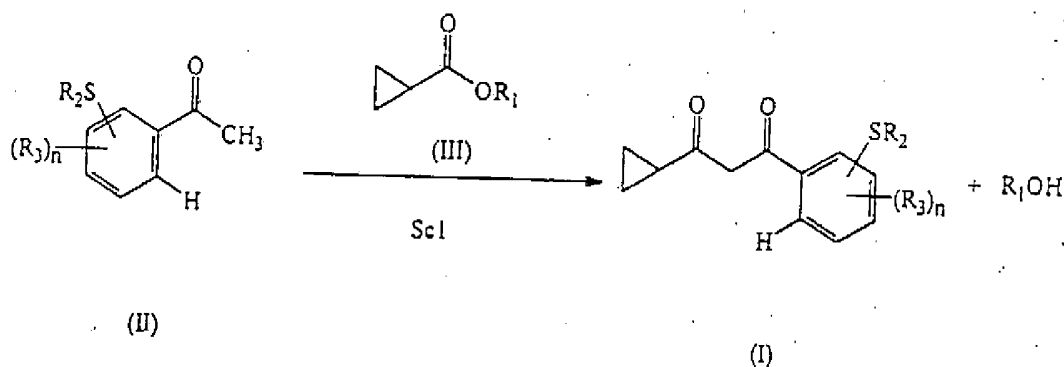
Příprava 1-(2-nitro-4-trifluormethylfenyl)-1-nitroethanu (reakční schéma Sc3)

0,87 g uhličitanu sodného v 5 ml bezvodého toluenu se vnese do 30 ml reakční nádoby a současně se přidá 0,11 g ben-

zyltriethylamoniumpchloridu a 1,13 g 4-chlor-3-nitrobenzotri-
fluoridu a 0,38 g nitroethanu. Směs se míchá 16 hodin při 20
°C, přidá se 10 ml vody a vodná fáze se oddělí a pak okyselí
4N roztokem kyseliny sírové. Pak se extrahuje 5 ml
methyl-terc.butyletheru. Po odstranění organického rozpouš-
tědla se získá 0,18 g směsi, která se oddělí sloupcovou chro-
matografií za použití eluování oxidu křemičitého v reverzní
fázi směsí vody a acetonitrilu, čímž se získá 0,12 g v nadpi-
su uvedené sloučeniny o teplotě tání 48 °C.

P Ř E D M Ě T P A T E N T U

1. Způsob přípravy diketonové sloučeniny obecného vzorce I, 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 podle reakčního schématu uvedeného níže:



ve kterém

- R_1 je nižší alkylová skupina,
- R_2 je nižší alkylová skupina nebo fenylová skupina popřípadě substituovaná jednou skupinou až pěti skupinami, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou zvoleny z nižší alkylové skupiny, nižší halogenalkylové skupiny a skupiny $-SR_4$,
- R_3 je atom halogenu, nižší alkylová skupina, nižší halogenalkylová skupina, nižší alkokyskupina, nižší halogenalkoxyskupina, $-S$ -alkylová skupina, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku v kruhu, alkenylová skupina nebo alkinylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku nebo $-(CR_5R_6)_q-SR_2$, kde q je číslo jedna nebo dvě,
- R_4 je nižší alkylová skupina,
- R_5 a R_6 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo nižší halogenalkylovou skupinu a
- n je nula nebo celé číslo od jedné do tří.

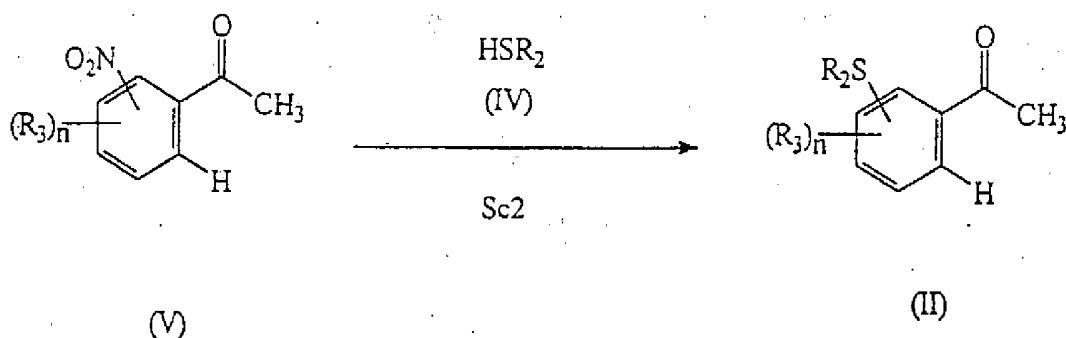
2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se reakce provádí v aprotickém rozpouštědle

a při teplotě od 0°C do teploty varu rozpouštědla, s výhodou mezi 0 °C a 100 °C.

3. Způsob podle nároků 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se reakce provádí za přítomnosti silné báze, s výhodou alkoxidu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy nebo hydridu kovu.

4. Způsob podle nároků 1, 2 nebo 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se reakce provádí s kontinuální destilací alkoholu R_1-OH , vytvořeného v průběhu reakce, za atmosferického tlaku nebo za sníženého tlaku (s výhodou od 1 až 20 % pod atmosferickým tlakem).

5. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce II podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V s merkaptanem HSR_2 obecného vzorce IV podle reakčního schématu Sc2 uvedeného níže:



ve kterém zbytky R_2 , R_3 a n v obecných vzorcích II a V mají význam uvedený v nároku 1.

6. Způsob podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použije sloučenina obecního vzorce IV jako rozpouštědlo.

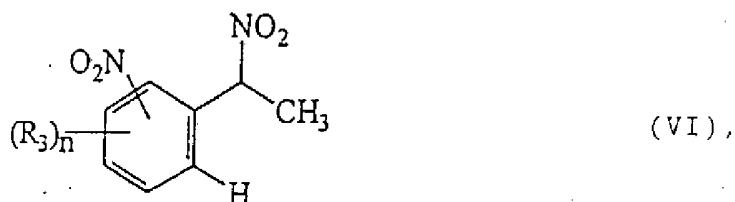
7. Způsob podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučenina obecného vzorce IV je ve formě

merkaptanu a reakce se provádí za přítomnosti báze.

8. Způsob podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že báze je hydroxid alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy nebo uhličitán nebo hydrid.

9. Způsob podle nároků 5 až 8, v y z n a č u j í c í t í m , že se používá katalyzátor, zejména katalyzátor fázovým přenosem, jako soli kvarterního amonia.

10. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce VI



ve kterém R_3 a n mají význam definovaný v nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce VII



ve kterém

R_3 a n mají shora uvedený význam a

X je atom halogenu,

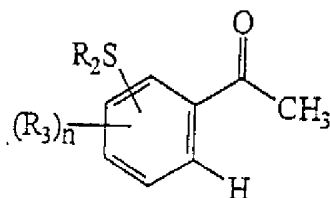
s nitroethanem, přičemž se reakce provádí za přítomnosti báze zvolené z hydroxidu, uhličitanu, hydridu, alkoxidu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy a guanidinu a použije se

rozpouštědlo zvolené z nitroethanu a inertního rozpouštědla.

11. způsob podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m , že reakční teplota je v rozmezí od 0 °C do 50 °C,

12. Způsob podle nároků 10 nebo 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se reakce provádí za přítomnosti katalyzátoru fázovým přenosem, s výhodou soli kvarterního amonia.

13. Sloučenina obecného vzorce II



(II),

ve kterém R_2 , R_3 a n mají význam definovaný v nároku 1.

14. Sloučenina podle nároku 13, která je 2-methylthio-4-trifluormethylacetofenon nebo 3,4-dichlor-2-(methylthio)acetofenon.

Zastupuje