

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG

MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

212 344 B

(21) A bejelentés ügyszám: P 93 02259

(22) A bejelentés napja: 1993. 08. 04.

(30) Elsőbbségi adatok:
02458/92 1992. 08. 05. CH

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 237/10

C 07 D 237/12

(40) A közzététel napja: 1993. 11. 29.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1996. 05. 28.

(72) Feltalálók:

dr. Escher, André, Glis (CH)

dr. Imwinkelried, René, Brig-Glis (CH)

dr. Previdoli, Felix, Brig/Wallis (CH)

(73) Szabadalmas:

LONZA Ag., Gampel/Wallis (CH)

(74) Képviselő:

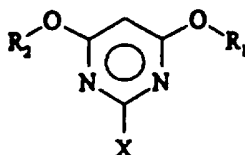
DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54) Eljárás 2-halogén-4,6-dialkoxi-pirimidin-származékok előállítására

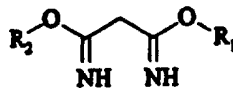
(57) KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás (I) általános képletű 2-halogén-4,6-dialkoxi-pirimidin-származékok előállítására – az (I) általános képletben X jelentése halogénatom és R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül (C₁–C₄)-alkilcsoport – propándiimidátból vagy sójából. A találmány szerinti úgy járnak el, hogy az első lépcsőben egy (II) általános képletű propándiimidátot

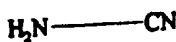
– a (II) általános képletben R₁ és R₂ jelentése a fenti – vagy annak sóját (III) képletű cián-amiddal bázis jelenlétében, 7 feletti pH-érték mellett reagáltatják, majd a kapott (IV) általános képletű ciánimidátot – a (IV) általános képletben R₁ és R₂ jelentése a fent megadott – hidrogén-halogeniddel (I) általános képletű vegyületté ciklizálják.



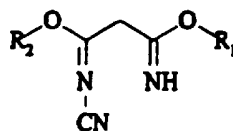
I



II



III



IV

A találmány tárgya új eljárás (I) általános képletű 2-halogén-4,6-dialkoxi-pirimidin-származékok előállítására – az (I) általános képletben X jelentése halogénatom és R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül (C_1 – C_4)-alkilcsoport – propándiimidátból vagy sójából.

A 2-halogén-4,6-dialkoxi-pirimidin-származékok fontos közbelső termékek a herbicid hatású 2-fenoxipirimidin-származékok előállításában (JP-A 03 200 784).

2-halogén-4,6-dialkoxi-pirimidin-származékot, mégpedig a 2-klór-4,6-dimetoxi-pirimidint J. A. Bee és F. L. Rose (J. Chem. Soc., 1966, 2031–2038. old.) úgy állították elő, hogy a 2-amino-4,6-dimetoxi-pirimidint nátrium-nitrilrel diazotálták, majd tömény sósavval hidrolizálták. Az eljárás súlyos hátránya, hogy a 2-klór-4,6-dimetoxipirimidin igen rossz hozamban keletkezik.

A találmány feladata a fenti hátrány megszüntetése és olyan eljárás kidolgozása volt, amellyel jó hozammal lehet előállítani a 2-halogén-4,6-dialkoxi-pirimidin-származékokat.

A találmány értelmében úgy járunk el, hogy az első lépcsőben egy (II) általános képletű propándiimidátot – a (II) általános képletben R_1 és R_2 jelentése a fenti – vagy annak sóját (III) képletű cián-amiddal bázis jelenlétében, 7 feletti pH-érték mellett reagáltatjuk, majd a kapott (IV) általános képletű ciánimidátot – a (IV) általános képletben R_1 és R_2 jelentése a fent megadott – hidrogén-halogeniddel (I) általános képletű vegyülettel ciklizáljuk.

A találmány szerinti eljárás kiindulási anyagai, azaz a (II) általános képletű propándiimidátok vagy sóik ismert módon, malonsavdinitrilből kiindulva állíthatók elő [McElvain u. Schroeder, J. Am. Chem. Soc., 1949, 71. 40. old.].

A propándiimidátban R_1 és R_2 jelentése azonos vagy különböző lehet, és lehet metil-, etil-, propil-butil-csoport. Előnyösen az 1,3-dimetil-propándiimidátot ($R_1 = R_2 =$ metilcsoport) alkalmazunk.

A találmány szerinti eljárás során célszerűen a propándiimidátot vagy sóját a (III) képletű cián-amid és a bázis oldatához adjuk olyképpen, hogy 7 feletti pH álljon be.

A propándiimidát sóiként mono(hidro-halogenid)- vagy di(hidro-halogenid)-sók, így például a hidrogén-fluoriddal, -kloriddal vagy -bromiddal képzett sók jöhetnek számításba.

Bázisként például az alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidrogén-karbonátok, -karbonátok, -hidroxidok vagy -alkoholátok alkalmazhatók. Előnyösen bázisként alkálifém-hidrogén-karbonátot, például nátrium- vagy kálium-hidrogén-karbonátot alkalmazunk. A kálium-hidrogén-karbonátot előnyben részesítjük.

A bázist előnyösen ekvimoláris arányban vagy enyhe feleslegben alkalmazzuk, 1 mol propándiimidátra vonatkoztatva 1–1,1 mol mennyiségben.

A cián-amidot a propándiimidátra vonatkoztatva ekvimoláris arányban vagy enyhe feleslegben alkalmazhatjuk. Előnyösen 1 mol propándiimidátra 1–1,5 mol cián-amidot számítunk.

Az első lépcső előnyös pH-értéke 7–12, előnyösen 7–9.

Az első lépcső reakcióhőmérséklete $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, előnyösen $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti.

Oldószerként az első lépésben például az alábbiakat alkalmazhatjuk: víz, továbbá alkoholok, így metanol vagy etanol, szénhidrogének, például toluol vagy xilol; halogénezett szénhidrogének, például diklór-metán vagy 1,2-diklór-etán; észterek, például metil-acetát vagy etil-acetát. A felsorolt oldószerek elegyeit is alkalmazhatjuk.

Előnyösen vizet alkalmazunk oldószerként.

A reakcióidő -1 – 10 óra – eltelte után a (IV) általános képletű ciánimidát a szokásos módon izolálható.

A második lépésben a ciánimidátot hidrogén-halogeniddel (I) általános képletű végtermékké alakítjuk.

Hidrogén-halogenidként hidrogén-kloridot, -bromidot vagy -jodidot alkalmazhatunk. A hidrogén-kloridot és -bromidot előnyben részesítjük.

A hidrogén-halogenid mennyisége 2 – 20 mol lehet egy mol ciánimidátra vonatkoztatva. Előnyösen a gáz-nemű hidrogén-halogenidet telítésig vezetjük be a reakcióedénybe.

A 2. lépés hőmérséklete előnyösen $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti, különösen előnyösen $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti.

A második lépésben oldószerként közömbös szerves oldószert, például tetrahidrofuránt, toluolt, acetónitrilt, diklór-metánt vagy alacsony forráspontú alkoholt alkalmazhatunk. A tetrahidrofuránt és a toluolt előnyben részesítjük.

A reakcióidő -1 – 10 óra – elteltével az (I) általános képletű 2-halogén-4,6-dialkoxi-pirimidint szakember számára ismert módon elkülönítjük.

1. példa

2-klór-4,6-dimetoxi-pirimidin előállítása

10 g kálium-hidrogén-karbonát 50 ml vízzel készített oldatát $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük, majd 5,58 g cián-amidot adunk hozzá. A pH-érték 8,3. Utána $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on mintegy 7 perc alatt 20,3 g dimetil-propándiimidát-dihidrokloridot adunk az oldathoz, miközben CO_2 szabadul fel. Az adagolás befejeztével a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük, aminek során a sárga tiszta oldatból csapadék válik ki. 4 órával később a kivált anyagot leszívjuk és 20 ml vízzel mossuk. Az anyagot vákuumban, $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 2 napig szárítjuk. 11,17 g metil-[3-(ciano-amino)-3-metoxi-2-propénimidát]-ot kapunk fehér, szilárd anyag formájában. A terméket nitrogéngáz légkör alatt 50 ml tetrahidrofuranban szuszpendáljuk, a szuszpenziót $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük, majd $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten 40 g HCl-gázzal telítjük. Öt óra HCl-bevezetés után a reakcióelegyet 5 – $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra melegítjük, majd rotációs bepárlóban szárazra pároljuk. A bepárlási maradékot 50 ml vízben felvesszük, keverjük, majd leszívjuk. A maradékot szűrőn 3×50 ml vízzel klórmentesre mossuk, majd $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on vákuumban egy éjszakán át szárítjuk.

10,12 g 2-klór-4,6-dimetoxi-pirimidint kapunk fehér kristályok alakjában (gáz-kromatográfiásan meghatározott tisztaság 98,4%), ez a reakcióba vitt dimetil-propándiimidát-dihidrokloridra vonatkoztatva 57%-os hozamnak felel meg.

2. példa

2-bróm-4,6-dimetoxi-pirimidin előállítás

A metil[3-(ciano-amino)-3-metoxi-2-propénimidát]-ot (1. lépés) az 1. példa szerint állítjuk elő. 5 g metil-[3-(ciano-amino)-3-metoxi-2-propénimidát] 50 ml toluollal készített oldatát -5°C -ra hűtjük. Ugyanezen a hőmérsékleten 3 órán át HBr-gázt buborékkoltatunk az elegyen keresztül. A feldolgozás során az elegyet rotációs bepárlásban bepároljuk, a maradékot etil-acetátban oldjuk, és az oldatot vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd bepároljuk. 0,67 g terméket kapunk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű 2-halogén-4,6-dialkoxi-pirimidin-származékok előállítására – az (I) általános képletben X jelentése halogénatom és R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül (C_1 – C_4)-alkilcsoport – *azzal jellemezve*, hogy az első lépcsőben egy (II) általános képletű propándiimidátot – a (II) általános képletben R_1 és R_2 jelentése a fenti – vagy annak sóját (III)

képletű cián-amiddal bázis jelenlétében, 7 feletti pH-érték mellett reagáltatjuk, majd a kapott (IV) általános képletű ciánimidátot – a (IV) általános képletben R_1 és R_2 jelentése a fent megadott – hidrogén-halogeniddel (I) általános képletű vegyületté ciklizáljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az első lépésben propándiimidátként 1,3-dimetil-propándiimidátot vagy sóját alkalmazzuk.

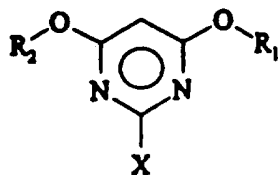
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az első lépésben bázisként alkálifém-hidrogén-karbonátot alkalmazunk.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az első lépésben a reagáltatást 7 és 12 közötti pH-érték mellett végezzük.

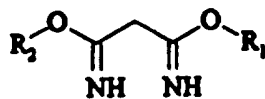
5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az első lépésben a reagáltatást -25°C és 150°C közötti hőmérsékleten végezzük.

6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a második lépésben hidrogén-halogenidként hidrogén-kloridot vagy -bromidot alkalmazunk.

7. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a második lépésben a reagáltatást -50°C - és 50°C közötti hőmérsékleten végezzük.



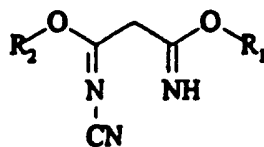
I



II



III



IV