



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K PATENTU

209529

(11)

(B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 239/24

(22) Přihlášeno 05 05 78
(21) [PV 6952-79]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 06 05 77
(PD.0012) Austrálie

(40) Zveřejněno 27 02 81

(45) Vydáno 15 05 84

(72)

Autor vynálezu

SERBAN ALEXANDER, DONCASTER, WARNER RICHARD BURRIDGE,
RINGWOOD a WATSON KEITH GEOFFREY, BOX HILL (Austrálie)

(73)

Majitel patentu

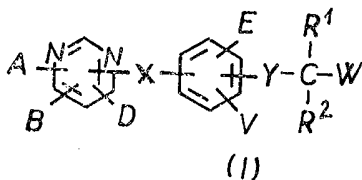
ICI AUSTRALIA LIMITED, MELBOURNE (Austrálie)

(54) Způsob výroby derivátů (pyrimidyloxy)fenoxyalkankarboxylových kyselin

1

Vynález se týká způsobu výroby derivátů (pyrimidyloxy)fenoxyalkankarboxylových kyselin vykazujících herbicidní vlastnosti. Bylo zjištěno, že určité nové (pyrimidyloxy)-fenoxyalkankarboxylové kyseliny a jejich deriváty vykazují biologickou účinnost, zejména herbicidní.

V souhlase s tím popisuje vynález sloučeniny obecného vzorce I,



ve kterém

A a D nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku nebo atom halogenu,

B představuje atom vodíku, atom halogenu, kyanoskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

2

E a V nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, atom halogenu, nitroskupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R¹ a R² nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

W představuje hydroxymethylovou skupinu nebo zbytek vzorce



kde

G znamená hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou halogenem, kyanoskupinou, fenylovou skupinou nebo alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkythioskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou fenylovou skupinou, alkenyloxy skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, alkenylthioskupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, alkenyloxy skupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, fenoxyskupinu, popřípadě substituovanou nitroskupinou, cyklohexyloxy skupinu, aminoskupinu, popřípadě substituovanou jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny zahrnující alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou

skupinu, popřípadě substituovanou halogenem nebo halogenalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku a thienylmethylovou skupinou, dále znamená morfolinoskupinu nebo zbytek OM, kde M představuje iont alkalického kovu nebo iont kovu alkalické zeminy, a

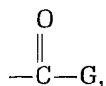
X a Y nezávisle na sobě znamenají vždy kyslík nebo síru, a jejich optické isomery a soli těchto sloučenin.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R¹ a R² nepředstavují stejné zbytky, jsou opticky aktivní a vynález rovněž zahrnuje individuální stereoisomery takovýchto sloučenin a směsi těchto stereoisomerů, jakož i racemické směsi stereoisomerů.

Výhodnými zbytky ve významu symbolů A, B a D jsou atomy vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylové skupiny s 2 až 6 atomy uhlíku, atomy halogenů, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a halogenalkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku.

Výhodným zbytkem ve významu symbolu R¹ je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, výhodným zbytkem ve významu symbolu R² je atom vodíku nebo methylová skupina.

S výhodou představuje W zbytek vzorce

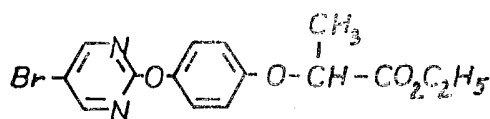


v němž

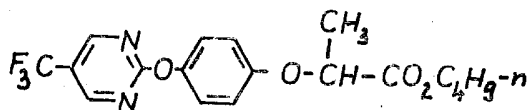
G znamená hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou halogenem nebo alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenyloxyskupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, alkinyloxyskupinu s 2 až 10 atomy uhlíku nebo cyklohexyloxyskupinu.

Výhodnými zbytky ve významu symbolů X a Y jsou atomy kyslíku.

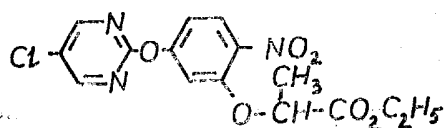
Jako příklady sloučenin podle vynálezu se uvádějí následující sloučeniny:



1



75



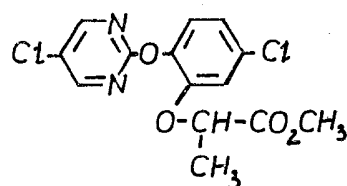
76

77

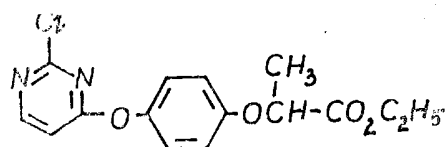
78

79

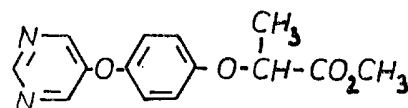
80



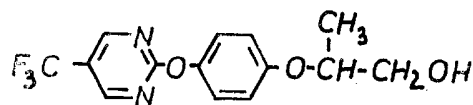
82



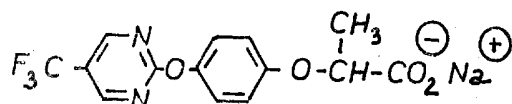
87



93



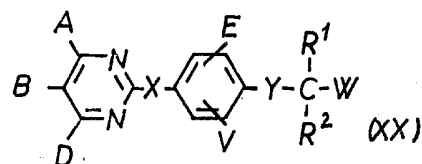
4



10

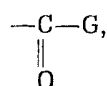
Specifickými příklady sloučenin podle vynálezu jsou:

sloučeniny vzorce XX,



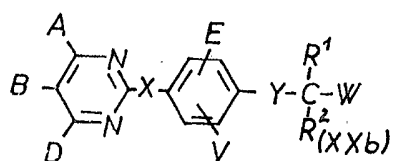
ve kterém

W představuje zbytek vzorce



uvedené v tabulce 1,

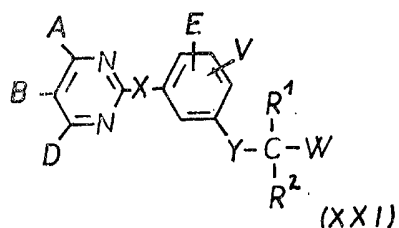
sloučeniny obecného vzorce XXb,



ve kterém

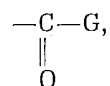
W představuje skupinu CH₂OH, uvedené v tabulce 1b,

sloučeniny obecného vzorce XXI,



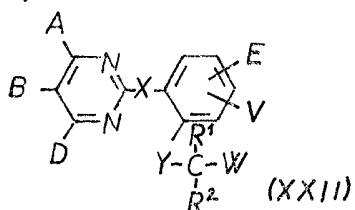
ve kterém

W představuje zbytek vzorce



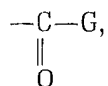
uvedené v tabulce 2,

sloučeniny obecného vzorce XXII,



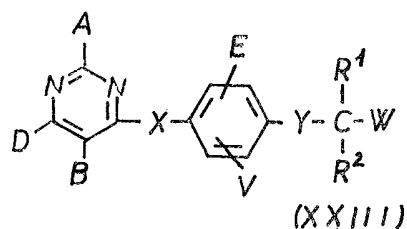
ve kterém

W představuje zbytek vzorce



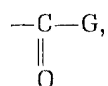
uvedené v tabulce 3,

sloučeniny obecného vzorce XXIII,



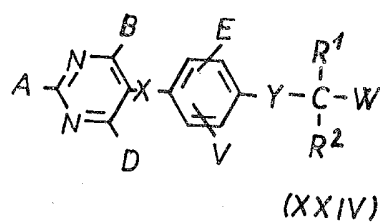
ve kterém

W představuje zbytek vzorce



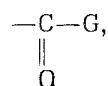
uvedené v tabulce 4,

a sloučeniny obecného vzorce XXIV,



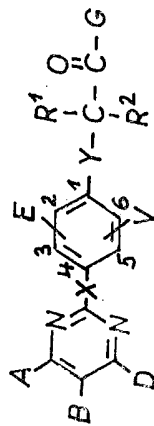
ve kterém

W představuje zbytek vzorce



uvedené v tabulce 5.

Tabulka 1



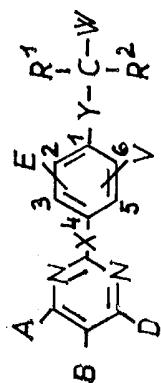
slouč- nina č.	A	B	D	E	V	X	Y	R ¹	R ²	G
1	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
3	H	Cl	H	H	H	O	O	H	H	OC ₂ H ₅
11	H	H	H	H	H	O	O	H	H	OC ₂ H ₅
12	H	H	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
13	H	Cl	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
14	H	Cl	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
15	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
16	H	I	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
17	CH ₃	H	CH ₃	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
18	CH ₃	Br	CH ₃	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
19	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
20	CH ₃	Br	H	3-t-Bu	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
21	H	Ph	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
22	H	CN	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
23	H	CO ₂ C ₂ H ₅	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
24	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	CH ₃	OCH ₃
25	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	CH ₃	OC ₂ H ₅
26	H	Br	H	H	H	O	O	C ₂ H ₅	H	OC ₂ H ₅
27	H	Br	H	H	H	O	O	n-C ₆ H ₁₃	H	OC ₂ H ₅
28	H	Cl	H	H	H	O	O	CH ₃	CH ₃	OC ₂ H ₅
29	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OBu-n
30	H	CH ₃	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
31	CO ₂ Et	Cl	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OH
32	OCH ₃	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
33	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
34	H	Br	H	3-Cl	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
35	H	Br	H	2-Cl	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
				2-Cl	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅

slouče- nina č.	A	B	D	E	V	X	Y	R ¹	R ²	G
36	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₂ CH=CH ₂
37	H	I	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
38	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₂ C≡CH
41	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	N(C ₂ H ₅) ₂
42	H	Cl	H	H	H	S	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
43	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC(CCl ₃)(CH ₃) ₂
44	H	Cl	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
45	H	Cl	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
46	H	Cl	H	H	H	O	S	CH ₃	H	OCH ₃
47	H	Cl	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
48	H	Cl	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
49	H	F	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
50	H	I	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
51	H	Cl	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OH
52	H	C ₂ H ₅ O	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OH
54	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	
55	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	NH-CH ₂ - 
56	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	-N 
57	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	-NPh
58	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	O-C ₆ H ₄ -NO ₂ -p
59	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₂ C ₆ H ₅
60	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	SCH ₂ -CH=CH ₂
61	Cl	H	H	H	H	O	O	CH ₃	H	SCH ₂ C ₆ H ₅
62	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
63	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OH
64	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₃ H ₇ -n
65	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
66	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₂ CH(CH ₃) ₂
67	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH(CH ₃)C ₂ H ₅
68	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₅ H ₁₁ -n
69	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH(CH ₃)CH ₂ (CH ₃) ₂



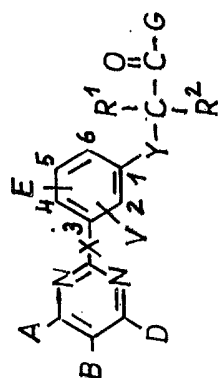
sloučenina č.	A	B	D	E	V	X	Y	R ¹	R ²	G
70	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₂ CH(C ₂ H ₅)C ₄ H ₉
71	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
72	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₈ H ₁₇ -n
73	H	CF ₃	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
74	H	CF ₃	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
75	H	CF ₃	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₄ H ₉ -n
97	H	I	H	H	H	O	O	CH ₃	H	CCH ₂ CH=CH ₂
98	H	I	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₃ H ₇ -n
99	H	I	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₄ H ₉ -n
100	H	I	H	H	H	O	O	CH ₃	H	
101	H	C ₂ H ₅	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
102	CCl ₃	H	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
103	H	CF ₃	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₂ CH=CH ₂
104	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	NHC ₆ H ₅ -4-Cl-3-CF ₃
105	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CN
106	H	Br	H	H	H	S	O	CH ₃	H	OCH ₃
107	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	NHC ₆ H ₅ -3,5-Cl ₂
108	CF ₂ Cl	H	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
109	H	Cl	H	3-Cl	5-Cl	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
110	H	Cl	H	2-Cl	6-Cl	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
111	H	C ₂ Cl ₅	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃

Tabulka 1b



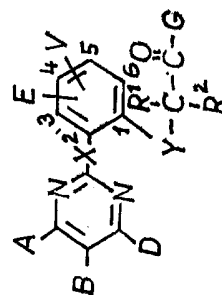
sloučenina č.	A	B	D	E	V	X	Y	R ¹	R ²	W
114	H	Cl	H	H	H	O	O	CH ₃	H	CH ₂ OH

Tabulka 2



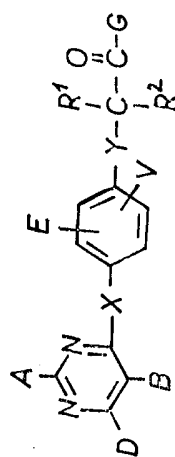
sloučenina č.	A	B	D	E	V	X	Y	R ¹	R ²	G
76	H	Cl	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
77	H	Cl	H	6-NO ₂	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
78	CH ₃	H	CH ₃	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
79	CH ₃	H	CH ₃	H	H	O	O	H	H	OC ₂ H ₅
113	H	Cl	H	5-Cl	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃

Tabulka 3



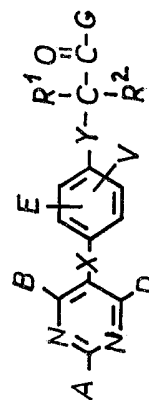
sloučenina č.	A	B	D	E	V	X	Y	R ¹	R ²	G
80	H	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
81	H	Cl	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
82	H	Cl	H	5-Cl	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
83	H	Cl	H	5-C ₂ H ₅	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
84	H	Cl	H	4-Cl	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃

Tabulka 4



sloučenina č.	A	B	D	E	V	X	Y	R ¹	R ²	G
86	CH ₃	H	CH ₃	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
87	Cl	H	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
88	H	H	Cl	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
89	H	H	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
90	Cl	Br	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃
92	Cl	H	CH ₃	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃

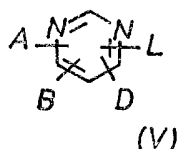
Tabulka 5



sloučenina č.	A	B	D	E	V	X	Y	R ¹	R ²	G
93	H	H	H	H	H	O	O	CH ₃	H	OCH ₃

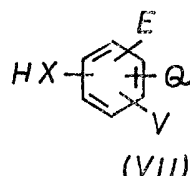
Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I, jakož i jejich optické isomery nebo soli, je možno připravit řadou metod.

V souhlase s vynálezem se sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I vyrábějí tak, že se postupně kondenzuje pyrimidinový derivát obecného vzorce V,

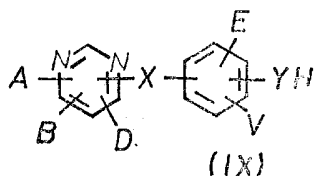


ve kterém

L znamená snadno odštěpitelnou skupinu a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam, s příslušným fenolem nebo thiofenolem obecného vzorce VII,



ve kterém jednotlivé obecné symboly mají shora uvedený význam, získaný produkt, v němž Q znamená alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, se dealkyluje za vzniku sloučeniny obecného vzorce IX,



ve kterém jednotlivé obecné symboly mají shora uvedený význam, a produkt obecného vzorce IX, získaný v některém z předchozích reakčních stupňů, se kondenzuje se sloučeninou obecného vzorce X,



ve kterém

hal znamená chlor, brom nebo jod, v přítomnosti alkalického činidla.

Shora zmíněné kondenzace se s výhodou provádějí v přítomnosti alkalického činidla a výhodně v přítomnosti rozpouštědla. Mezi vhodná alkalická činidla náležejí například hydroxidy a uhličitany alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jako hydroxid sodný, hydroxid draselný, uhličitán sodný a uhličitán draselný. Mezi vhodná rozpouštědla

náležejí ketony, jako například aceton, methylethylketon a methyl-isobutylketon, a dipolární aprotická rozpouštědla, jako například dimethylformamid, dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, N-methylpyrrolidon, hexamethylfosforamid a sulfonan.

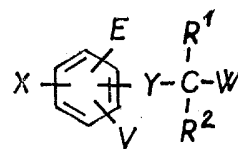
Reakční podmínky potřebné k uskutečnění kondenzační reakce se mění v závislosti na povaze reakčních složek, na použitém alkalickém činidle a rozpouštědle. Obecně se reakce urychlí zahřevem, přičemž obvykle vyhovuje reakční teplota v rozmezí od 40 °C do 150 °C a reakční doba od 0,5 do 20 hodin. Je-li to žádoucí, lze ovšem použít i vyšší nebo nižší reakční teploty nebo/a kratší nebo delší reakční doby.

Vhodnou odštěpitelnou skupinou ve významu symbolu L je například alkylsulfonylová skupina, chlor, brom nebo jod.

Dealkylační reakci je možno uskutečnit za použití řady různých činidel, známých v daném oboru. Tak například arylalkylethery je možno štěpit za použití takových činidel, jako jsou pyridin-hydrochlorid, kyselina jodovodíková, kyselina bromovodíková, thioethoxid sodný v dimethylformamidu, acetyl-p-toluensulfonát, jodid sodný nebo draselný v kyselině mravenčí nebo octové, jodid lithný v 2,4,6-kolidinu a bromid boritý.

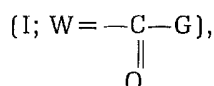
Reakční doby a reakční podmínky se mění v širokém rozmezí, a to v závislosti na použitém dealkylačním činidle a na štěpeném etheru. Reakční podmínky obecně užívané při použití shora zmíněných činidel štěpících ethery jsou odborníkům známy a lze je přizpůsobit bez nějakého rozsáhlejšího experimentálního ověřování i k uskutečnění štěpení etherů obecného vzorce IX.

Shora popsáním postupem se připravují zejména ty sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém seskupení vzorce



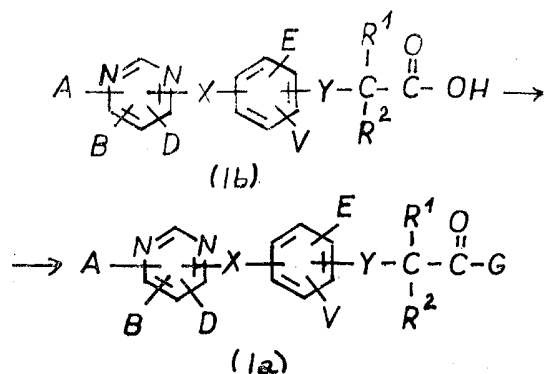
je navázáno v poloze 2 nebo 4 pyrimidylového kruhu.

Sloučeniny níže uvedeného obecného vzorce Ia

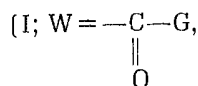


v němž G neznámá hydroxylovou skupinu, je možno připravit z kyseliny obecného vzorce Ib (I; W = $\text{---CO}_2\text{H}$) libovolným z obvyklých postupů známých v daném oboru pro konverze karboxylových kyselin na soli, estery nebo amidy kyselin. Takovýto postup je možno znázornit následujícím reakčním schématem A.

Schéma A



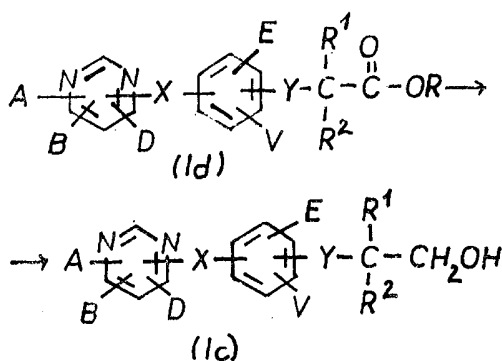
Sloučeniny níže uvedeného obecného vzorce Ic (I; W = $-\text{CH}_2\text{OH}$) je možno připravit z kyseliny nebo esteru kyseliny obecného vzorce Id



kde

G = OH nebo alkyl) libovolnou z obvyklých metod známých v daném oboru pro konverzi kyseliny na ester kyseliny nebo alkohol (například redukcí lithiualuminiumhydridem). Takovýto postup je možno znázornit následujícím reakčním schématem B.

Schéma B



Sloučeniny podle vynálezu vykazují herbicidní účinnost proti široké paletě rostlin, a to jak jednoděložných, tak dvojděložných, jsou však nicméně selektivně účinné, takže při jejich aplikaci v určitých užitkových rostlinách, včetně obilovin, a zejména pak dvojděložných užitkových plodin, nedochází relativně k ovlivnění těchto užitkových rostlin při aplikaci těch dávek sloučenin podle vynálezu, které jsou pro jiné druhy rostlin smrtelné nebo tyto jiné rostliny těžce poškozuje.

Popisované sloučeniny jsou účinné jak při přímé aplikaci na rostliny (postemergentní aplikace), tak při aplikaci do půdy před vzejitím rostlin (preemergentní aplikace). Sloučeniny podle vynálezu jsou však obecně ú-

činnější při postemergentní aplikaci na rostliny.

Aplikační dávky sloučenin podle vynálezu závisí na různých faktorech, jako jsou charakter plevelů nebo/a užitkových rostlin, na něž se účinné látky aplikují, a charakter používané sloučeniny. Obecně jsou účelné dávky pohybující se od 0,01 do 20 kg na hektar, s výhodou od 0,1 do 2 kg na hektar. Odborníkům nebude činit potíže zjištění vhodných aplikačních dávek za použití standardních běžných metod bez provádění nějakého rozsáhlejšího experimentálního ověřování.

Sloučeniny č. 1, 14, 15, 16, 28, 67, 73, 74 a 75 z tabulky 1 vykazují zvláště dobrou selektivitu při hubení plevelů v dvojděložných užitkových rostlinách, jako jsou slunečnice, bavlník, sója, cukrová řepa a podzemnice olejná.

Sloučeniny podle vynálezu je možno k inhibici růstu, těžkému poškození nebo hubení rostlin používat jako takové, s výhodou se však používají ve formě prostředků obsahujících sloučeninu podle vynálezu ve směsi s nosičem tvořeným pevným nebo kapalným ředidlem.

Způsoby přípravy prostředků obsahujících jako účinné látky sloučeniny podle vynálezu, jakož i popis aplikace těchto prostředků a výsledky testů účinnosti jsou uvedeny v našem souvisejícím československém patentním spisu č. 209 527.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

Příprava ethyl-2-[4-(5-brom-2-pyrimidyloxy)fenoxy]propionátu (1)

a) Směs 3,0 g 5-brom-2-chlorpyrimidinu, 2,5 g p-methoxyfenolu, 50 ml methylethylketonu vysušeného nad bezvodým uhličitánem draselným a 2,5 g bezvodého uhličitánu draselného se za míchání 6 hodin vaří pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, k zbytku se přidá voda a vysrážená sloučenina se odfiltruje. K produktu se přidá 5% vodný roztok hydroxidu sodného a směs se cca 30 minut míchá. Pevný materiál se odfiltruje a po promytí vodou a překrystalování ze směsi methanolu a vody poskytne 3,4 g 5-brom-2-(4-methoxyfenoxy)pyrimidinu o teplotě tání 92 °C.

b) 2,4 g 5-brom-2-(4-methoxyfenoxy)pyrimidinu se rozpustí v 50 ml methylenchloridu, roztok se ochladí na -70°C a za míchání se k němu přikape 12,7 g bromidu boritého, přičemž teplota roztoku se udržuje na -65 až -75°C . Po skončení přidávání se reakční směs další hodinu míchá při teplotě -65 až -75°C , načež se nechá pozvolna ohrát na teplotu místnosti. K směsi se opatrně přidá po malých dávkách voda a methylenchlorid se odstraní záhřevem směsi na vodní lázni.

Vodná suspenze se ochladí na teplotu 20 °C, pevný materiál se odfiltruje, promyje se vodou a překrystaluje se ze směsi methanolu a vody. Získá se 2,1 g 4-(5-brom-2-pyrimidyloxy)fenolu o teplotě tání 178 °C.

c) Směs 1,45 g 4-(5-brom-2-pyrimidyloxy)fenolu, 1,1 g ethyl-2-brompropionátu, 20 ml methylethylketonu vysušeného nad bezvodým uhličitánem draselným a 1,0 g bezvodého uhličitánu draselného se za míchání 8 hodin vaří pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, k zbytku se přidá voda, směs se extrahuje methylenchloridem, methylenchloridový extrakt se vysuší bezvodým síranem sodným a methylenchlorid se odpaří za sníženého tlaku. Vyčištěním zbytku sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití chloroformu jako elučního činidla se získá 0,9 g kapalného produktu, tvořeného podle identifikace protonovou magnetickou rezonanční spektroskopií a hmotovou spektrometrií očekávaným ethyl-2-[4-(5-brom-2-pyrimidyloxy)fenoxy]propionátem.

Příklad 2

Postupem popsaným v příkladu 1 pro přípravu sloučeniny č. 1 z tabulky 1 se připraví z odpovídajícího 2-chlorpyrimidinu, p-methoxyfenolu a příslušných alkylesterů 2-bromalkanových kyselin rovněž sloučeniny č. 3, 11, 12, 13, 14, 24, 25, 26, 27, 28 a 32 z tabulky 1 a sloučeniny č. 76, 78 a 79 z tabulky 2. Produkty byly identifikovány protonovou magnetickou rezonanční spektroskopií nebo hmotovou spektrometrií a příslušné charakteristické údaje pro ně jsou uvedeny níže v tabulce 6.

Příklad 3

Příprava ethyl-2-[4-(5-chlor-2-pyrimidylthio)fenoxy]propionátu
(42)

a) 30 g 5-chlor-2-methylthio-4-pyrimidin-karboxylové kyseliny se zahřívá na teplotu 180 až 200 °C tak dlouho, až všechny pevný materiál roztaje a skončí vývoj kysličníku uhličitého (5 minut). Zbytek se nechá zchladnout a pak se několikrát promyje chloroformem. Chloroformové promývací kapaliny se zbaví tmavého nerozpustného materiálu filtrací a filtrát se zahustí, čímž se získá 21 gramů (89 %) 5-chlor-2-methylthiopyrimidinu jako světle hnědé krystalické pevné látky o teplotě tání 55 °C.

b) K roztoku 19 g 5-chlor-2-methylthiopyrimidinu ve 45 ml kyseliny octové se při teplotě 20 °C přidá 45 ml 30% peroxidu vodíku. Nejprve se vytvoří suspenze, která se po 24 hodinách vyčeří za vzniku bezbarvého roztoku, z něhož se během 5 dnů vysráží 15 g (67 %) 5-chlor-2-methylsulfonylpyrimidinu ve formě velkých bezbarvých krystalů o teplotě tání 124 °C.

c) K roztoku 6,7 g 5-chlor-2-methylsulfonylpyrimidinu a 5,0 g 4-methoxythiofenolu v 50 ml methylethylketonu se přidá 5,8 g uhličitánu draselného a směs se 3 hodiny vaří za míchání pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi chloroform a 5% vodný roztok hydroxidu sodného. Chloroformové extrakty se vysuší síranem hřečnatým a odpaří se za sníženého tlaku, čímž se získá 8,5 gramů 5-chlor-2-(4-methoxyfenylthio)pyrimidinu ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 75 °C.

d) 7,5 g 5-chlor-2-(4-methoxyfenylthio)pyrimidinu se rozpustí v 60 ml methylenchloridu, roztok se ochladí na -78 °C a za míchání a udržování teploty na -65 až -75 stupňů Celsia se k němu přikape 18 g bromidu boritého. Po skončení přidávání se reakční směs ještě další hodinu míchá při teplotě -78 °C, načež se její teplota nechá zvolna vystoupit na 20 °C. Reakce se přeruší přidáním 50 ml vody, vzniklá suspenze se ochladí a zfiltruje, čímž se získá 5 g 4-(5-chlor-2-pyrimidylthio)fenolu ve formě téměř bezbarvé pevné látky.

e) Směs 2,36 g 4-(5-chlor-2-pyrimidylthio)fenolu, 1,81 g ethyl-2-brompropionátu, 20 ml methylethylketonu a 1,55 g bezvodého uhličitánu draselného se 16 hodin vaří za míchání pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi chloroform a vodu. Chloroformová vrstva se vysuší síranem hořečnatým a chloroform se odpaří. Získá se 4,0 g kapalného zbytku, který po chromatografii na 30 g silikagelu za použití chloroformu jako elučního činidla poskytne téměř bezbarvý kapalný produkt, tvořený podle identifikace PMR spektroskopií ethyl-2-[4-(5-chlor-2-pyrimidylthio)fenoxy]propionátem.

Příklad 4

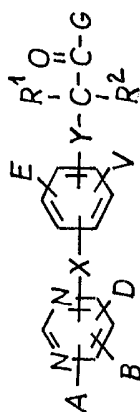
Postupem popsaným v příkladu 3 pro přípravu sloučeniny č. 42 se z příslušného 2-(methylsulfonyl)pyrimidinu, příslušného methoxyfenolu a příslušného esteru bromalkanové kyseliny připraví rovněž sloučeniny č. 33 a 48 z tabulky 1 a sloučeniny č. 82 a 83 z tabulky 3. Produkty byly identifikovány protonovou magnetickou rezonanční spektroskopií (PMR) nebo hmotovou spektrometrií a příslušné charakteristické údaje pro ně jsou uvedeny níže v tabulce 6.

Příklad 5

Většinu sloučenin podle vynálezu tvoří olejovité produkty, které se charakterizují a které je možno identifikovat PMR spektroskopií. Pro zjednodušení jsou údaje PMR spekter, údaje zjištěné při hmotové spektrometrii a případné teploty tání a teploty varů sloučenin připravených způsobem podle vynálezu shrnuty v níže uvedené tabulce 6.

Tabulka 6

Údaje zjištěné při PMR spektroskopii sloučenin obecného vzorce



sloučenina číslo	chemický posun v δ (ppm)				protony skupiny G F	teplota tání nebo teplota varu [°C] G
	protony pyrimidylového zbytku B	protony fenylového zbytku C	protony zbytku R ² D	protony zbytku R ¹ E		
11	8,5 (2H, d) 7,0 (1H, d)	7,0 (m)	4,6 (2H, s)		4,25 (2H, q) 1,25 (3H, t)	
12	8,4 (2H, d) 6,8 (1H, d)	6,8 (m)	4,5 (1H, q)	1,4 (3H, d)	4,0 (2H, q) 1,0 (3H, t)	
1	8,55 (2H, s)	7,0 (m)	4,75 (1H, q)	1,6 (3H, d)	4,25 (2H, q) 1,25 (3H, t)	
3	8,75 (2H, s)	7,3 (m)	4,8 (2H, s)		4,4 (2H, q) 1,4 (3H, t)	
13	8,5 (2H, s)	7,0 (m)	4,7 (1H, q)	1,5 (3H, d)	4,2 (2H, q) 1,2 (3H, t)	
14	8,5 (2H, s)	7,0 (m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	3,8 (3H, s)	
15	8,6 (2H, s)	7,0 (m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	3,8 (3H, s)	
16	8,7 (2H, s)	7,0 (m)	4,7 (1H, q)	1,6 (3H, d)	4,2 (2H, q) 1,2 (3H, t)	
17	6,9 (1H, s)	7,1 (m)	4,9 (1H, q)	1,7 (3H, d)	4,3 (2H, q) 1,3 (3H, t)	
18	—	7,1 (m)	4,9 (1H, q)	1,7 (3H, d)	2,5 (6H, s) 4,3 (2H, q) 1,3 (3H, t)	
86	6,4 (1H, s)	7,0 (m)	4,8 (1H, q)	1,7 (3H, d)	2,7 (6H, s) 4,3 (2H, q) 1,3 (3H, t) 2,6 (3H, s) 2,4 (3H, s)	

A	B	C	D	E	F	G
20	8,5 (1H, s)	7,0 (m)	4,75 (1H, q)	1,6 (3H, d)	4,2 (2H, q) 1,3 (3H, t) 2,6 (3H, s) 4,2 (3H, q) 1,3 (12H, ss) 4,2 (2H, q) 1,3 (3H, t) 8,5 (5H, s)	91
19	8,6 (2H, s)	6,5-7,1 (m)	4,7 (1H, q)	1,6 (3H, d)		
21	8,8 (2H, s)	7,1 (m)	4,7 (1H, q)	1,7 (3H, d)		
22						102
87	6,8 (1H, d) 8,5 (1H, d)	7,1 (m)	4,9 (1H, q)	1,7 (3H, d)	3,9 (3H, s)	90
88	8,6 (1H, s) 6,9 (1H, s)	7,0 (m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	3,8 (3H, s)	68
23	9,2 (2H, s)	7,1 (m)	4,8 (1H, q)	1,7 (3H, d)		81
24	8,6 (2H, s)	7,0 (m)		1,5 (6H, s)		
25	8,6 (2H, s)	7,0 (m)	4,5 (1H, t)	1,0-2,2 (5H, m)		
26	8,6 (2H, s)	7,0 (m)	4,6 (1H, t)	0,9-2,2 (16H, m)		
27	8,5 (2H, s)	7,0 (m)		1,6 (6H, s)		
28	8,6 (2H, s)	7,0 (m)	4,8 (1H, q)	1,7 (3H, d)	1,2 (3H, t) 4,2 (2H, t) 0,8-1,8 (7H, m)	
29	8,4 (2H, s)	7,0 (m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	4,2 (2H, q) 2,2 (3H, s) 1,2 (3H, t) 2,2 (3H, s) 4,5 (2H, q) 4,2 (2H, q) 1,4 (3H, t) 1,2 (3H, t)	
30	8,4 (2H, s)	7,0 (m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)		
31	8,6 (1H, s)	7,0 (m)	4,7 (1H, q)	1,6 (3H, d)		
89	a)					
90	8,7 (1H, s)	7,1 (m)	4,8 (1H, q)	1,7 (3H, d)	3,8 (3H, s)	108
91						108
32	8,3 (1H, s)	7,0 (m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	4,0 (3H, s) 3,7 (3H, s) 4,3 (2H, q) 1,3 (3H, t)	
35	8,5 (2H, s)	6,5-7,0 (3H, m)	4,7 (1H, q)	1,6 (3H, d)		

A	B	C	D	E	F	G
80	8,6 (2H, s)	6,8—7,2 (3H, m)	4,7 (1H, q)	1,4 (3H, d)	3,7 (3H, s)	
36	8,5 (2H, s)	7,0 (m)		1,6 (3H, d)	4,5—5,5 ^{b)} (6H, m)	
37	8,7 (2H, s)	7,0 (m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	3,8 (3H, s)	
38	8,6 (2H, s)	7,0 (m)		1,6 (3H, d)	4,8—5,2 ^{b)} (3H, m)	
77	8,6 (2H, s)	6,8—8,2 (3H, m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	2,5 (1H, m)	
41	8,7 (2H, s)	7,0 (m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	4,2 (2H, q)	
42	8,5 (2H, s)	7,3 (m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	1,2 (3H, t)	
43	8,6 (2H, s)	7,0 (m)	4,6 (1H, q)	1,5 (9H, ss)	3,3 (4H, m)	
81	8,5 (2H, s)	6,8—7,3 (3H, m)	4,7 (1H, q)	1,3 (3H, d)	1,2 (6H, m)	
45					4,3 (2H, q)	
46	8,6 (2H, s)	7,3 (m)	3,9 (1H, q)	1,5 (3H, d)	1,3 (3H, t)	
82	8,5 (2H, s)	6,8—7,3 (3H, m)	4,7 (1H, q)	1,4 (3H, d)	3,7 (3H, s)	82
49	8,5 (2H, s)	7,0 (m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	3,7 (3H, s)	
50	8,7 (2H, s)	6,8—7,3 (3H, m)	4,7 (1H, q)	1,6 (3H, d)	3,7 (3H, s)	
84	8,5 (2H, s)	6,7—7,3 (3H, m)	4,7 (1H, q)	1,4 (3H, d)	3,8 (3H, s)	
52	8,3 (2H, s)	7,0 (m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	3,7 (3H, s)	
					8,5 (1H, ss)	
54	8,6 (2H, s)	6,8—7,3 ^{d)} (7H, m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	$\left[\begin{array}{l} 4,1 (2H, q) \\ 1,3 (3H, t) \end{array} \right] ^{c)}$	
55	e)					
56	f)				4,8 (2H, m)	
57	8,6 (2H, s)	7,1 (m)	5,1 (1H, q)	1,8 (3H, d)	7,8 (4H, d—d)	
58	8,6 (2H, s)	7,0 (m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	7,4 (5H, s)	
59	8,6 (2H, s)	7,0 (m)	4,5—5,3 ^{e)} (6H, m)	1,6 (3H, d)	5,2 (2H, s)	
60	8,6 (2H, s)	7,0 (m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	7,3 (5H, s)	
61	8,5 (1H, d)	6,7—7,2 ^{b)} (5H, m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	4,2 (2H, s)	122
73	8,9 (2H, s)	7,0 (4H, m)	4,8 (1H, q)	1,7 (3H, d)	3,8 (3H, s)	
93	8,9 (1H, s)	6,9 (m)	4,8 (1H, q)	1,6 (3H, d)	3,8 (3H, s)	
92	8,4 (2H, s)				3,8 (3H, s)	

180—200/20 Pa
170—200/53 Pa
200—215/33 Pa

Legenda:

- a) hmotové spektrum: m/e 288 (M^+), 215, 178
 b) zahrnuje proton zbytku R^2
 c) protony ethoxyskupiny na pyrimidylovém kruhu
 d) zahrnuje protony thienylového zbytku
 e) hmotové spektrum: m/e 407 (M^+)
 f) hmotové spektrum: m/e 415 (M^+)
 g) zahrnuje allylové protony
 h) zahrnuje jeden proton pyrimidylového zbytku

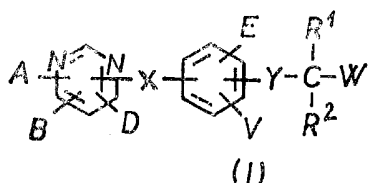
j) zahrnuje protony skupiny 3-Cl-C₆H₄-O-

Významy zkratk u PMR spekter:

s=singlet
 šs=široký singlet
 d=dublet
 d—d=dublet dubletů
 t=triplet
 q=kvartet
 m=multiplet

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů (pyrimidyloxy)-fenoxyalkankarboxylových kyselin obecného vzorce I,



ve kterém

A a D nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku nebo atom halogenu,

B představuje atom vodíku, atom halogenu, kyanoskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

E a V nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, atom halogenu, nitroskupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^1 a R^2 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

W představuje hydroxymethylovou skupinu nebo zbytek vzorce

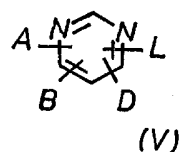


kde

G znamená hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou halogenem, kyanoskupinou, fenylovou skupinou nebo alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou fenylovou skupinou, alkenyloxyskupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, alkenylthioskupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, alkenyloxyskupinu s 2 až 10 atomy uhlíku, fenoxyskupinu, popřípadě substituovanou nitroskupinou, cyklohexyloxyskupinu, aminoskupinu, popřípadě

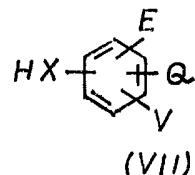
substituovanou jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny zahrnující alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou halogenem nebo halogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a thienylmethylovou skupinu, dále znamená morfolinoskupinu nebo zbytek OM, kde M představuje iont alkalického kovu nebo iont kovu alkalické zeminy, a

X a Y nezávisle na sobě znamenají vždy kyslík nebo síru, jejich optických isomerů nebo solí, vyznačující se tím, že se postupně kondenzuje pyrimidinový derivát obecného vzorce V,

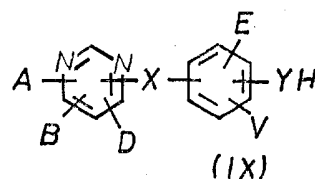


ve kterém

L znamená snadno odštěpitelnou skupinu a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam, s příslušným fenolem nebo thiofenolem obecného vzorce VII,



ve kterém jednotlivé obecné symboly mají shora uvedený význam, získaný produkt, v němž Q znamená alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, se dealkyluje za vzniku sloučeniny obecného vzorce IX,



ve kterém jednotlivé obecné symboly mají shora uvedený význam, a produkt obecného vzorce IX, získaný v některém z předchozích reakčních stupňů, se kondenzuje se sloučeninou obecného vzorce X,



ve kterém hal znamená chlor, brom nebo jod a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam, v přítomnosti alkalického činidla.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí výchozí látky obecného vzorce V, ve kterém L znamená alkylsulfonylovou skupinu, chlor, brom nebo jod.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se dealkylace provádí za použití činidla vybraného ze skupiny zahrnující pyridinhydrochlorid, jodovodíkovou kyselinu, bromovodíkovou kyselinu, thioethoxid sodný v dimethylformamidu, acetyl-p-toluen-sulfonát, jodid sodný nebo draselný v kyselině mravenčí nebo octové, jodid lithný ve 2,4,6-kolidinu a bromid boritý.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se jako dealkylační činidlo použije bromid boritý.

5. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se jako alkalické činidlo použije hydroxid nebo uhličitan alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy.

6. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se jako alkalické činidlo použije uhličitan draselný.