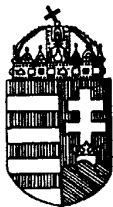


(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés száma: 5911/87
(22) A bejelentés napja: 1987.12.21.
(30) Elsőbbségi adatok:
945 258 1986.12.22. US

(40) A közzététel napja: 1989.05.29.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991.04.29. SZKV 91/04

(11) Lajstromszám:

202 875 B

(51) Int. Cl.⁵

C 07 F 9/09

C 07 F 9/165

C 07 F 9/24

C 07 F 9/38

C 07 D 239/34

(72) Feltaláló:

Johnson, Mark R., Roselle, Illinois (US)

(73) Szabadalmaz:

The Dow Chemical Co.,
Midland, Michigan (US)

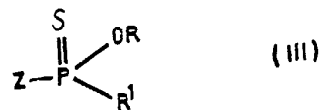
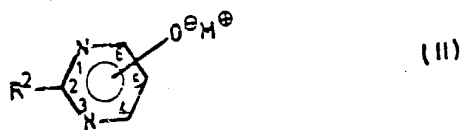
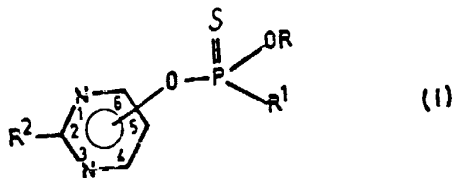
(54)

**Eljárás pirimidinil-organofoszfát-származékok előállítására
vizes közegben**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű pirimidinil-organofoszfát-származékok előállítására (II) általános képletű pirimidinát vizes oldatának (III) általános képletű foszforészterrel való reagáltatásával fázistranszfer katalizátor jelenlétében.

A képletekben R jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, R¹ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, R² jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport, M⁺ jelentése alkálifémion és Z jelentése halogénatom.



A leírás terjedelme: 8 oldal (ezen belül 1 ábra)

HU 202 875 B

A találmány tárgya eljárás pirimidinil-organofoszfátok vizes közegben történő előállítására.

A pirimidinil-organofoszfór-vegyületek, így azok, amelyeket a 2 754 243., a 4 429 125. és a 4 127 652. számú amerikai egyesült államokbeli leírásokban ismertetnek, hasznos rovarirtó szerek olyan rovarok pusztítására, mint például a kukorica gyökérhernyó, az almamoly, a tripsz és a mezei kabóca. Az utóbb említett két szabadalmi leírásban ezeknek a vegyületeknek az előállítási eljárását is ismertetik, amely szerinti pirimidinolt, kálium-karbonátot, acetonitril és halogénezett foszforésztert reagáltatnak. Hasonló eljárást ismertetnek a 4 007 197. és a 4 147 866. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban pirimidinil-foszfátok előállítására, amely eljárások szerint a kívánt pirimidinol és foszforészter reagenst katalizátor jelenlétében közömbös szerves folyékony reakcióközegben reagáltatják lúgos körülmények mellett. A 2 011 415. számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban olyan eljárást ismertetnek, amelyben hidroxipirimidint alakítanak át nátrium-hidroxiddal, szerves oldószer és fázis-transzfer katalizátor jelenlétében visszafolyatódó hűtő alatt forralva a megfelelő nátriumsóvá. A vizet azeotróp desztillálással folyamatosan eltávolítják, és a szárított reagenst alifás tiofoszfór-halogeniddel hozzák érintkezésbe. Ez az irodalmi forrás arra vonatkozóan is kitanítást nyújt, hogy a reakcióelegyben jelenlévő víz a hozam csökkenését és melléktermékek keletkezését eredményezi.

Az előzőekben ismertetett eljárások során vízzel nem elegyedő vagy vízzel elegyedő szerves oldószert alkalmaznak víz jelenlétében vagy víz távollétében egyfázisú vagy kétfázisú elegy formájában. Míg ezekkel az eljárásokkal általában jó hozamok érhetők el, az eljárások hátránya, hogy szerves oldószert használna szükségessé, amelyet a reagáltatás befejezése után el kell távolítani. Az oldószert eltávolítása több lépést tesz szükségessé, és nagy az energiaigénye. Az oldószert eltávolítása után a szerves oldószert vagy hulladékként kell kezelni, vagy vissza kell vezetni az eljárásba, amihez bonyolult és költséges visszacirkuláló berendezés alkalmazása szükséges. Továbbá maga az oldószert jelenléte lehetővé teszi nemkívánt melléktermékek képződését.

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű pirimidinil-organofoszfór-származékok előállítására – a képletben

- R jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport;
- R¹ jelentése 1–6 szénatomos alkoxycsoport, és
- R² jelentése 1–8 szénatomos alkilcsoport.

A találmány szerint egy (II) általános képletű pirimidinát vizes oldatát – a képletben

M⁺ jelentése alkálifémion,

R² jelentése az előzőekben megadott –,

egy (III) általános képletű foszforészterrel reagáltatunk – a képletben

R és R¹ jelentése az előzőekben megadott,

Z II-jelentése halogénatom, előnyösen klóratom fázistranszfer katalizátor jelenlétében. A pirimidinil-organofoszfát-származékok szokásos eljárásokkal nyerhetők ki.

Előnyösen R² jelentése terc-butil-csoport, és az -O⁻ M⁺ csoport a gyűrű 5-helyzetében foglal helyet. Ugyancsak előnyös, ha M⁺ jelentése nátriumion. Előnyösen Z jelentése klóratom, R jelentése etilcsoport és R¹ jelentése etoxycsoport. Ugyancsak előnyös, ha R¹ jelentése izopropoxycsoport.

Fázistranszfer katalizátorként előnyösen kvaterner ammóniumsót, még előnyösebben tetrabutil-ammónium-bromidot (TBAB) alkalmazunk.

A találmány szerinti eljárás előnye, hogy ezzel az eljárással hozzáadott szerves oldószert alkalmazása nélkül hasznosítható az alkálifém-pirimidinát-sót és vizet tartalmazó elegy. A találmány szerinti eljárás további előnye, hogy az előállítási eljárás a pirimidinil-organofoszfór-származékok előállításához szükséges reakciólépések csökkentése révén egyszerűbbé válik. A találmány további előnye még, hogy alkalmazásával csökken vagy kiküszöbölődik a nemkívánt melléktermékek keletkezése, amelyek az ismert, szerves oldószert alkalmazó eljárások alkalmazásakor keletkeznek.

„Alkilcsoport” mejelölésen a leírásban és az igénypontokban egyenes vagy elágazó láncú telített szénhidrogén egységet értünk (azaz szén-szén egyszeres kötést tartalmazó szénhidrogéneket), például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, pentil- és hexilcsoportot.

„Alkoxycsoport” mejelölésen egyenes vagy elágazó láncú telített szénhidrogén egységeket tartalmazó alkoxycsoportot, például metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi- és pentoxycsoportot értünk.

„Fázistranszfer katalizátoron” olyan anyagot értünk, amely az által katalizálja a reakciót, hogy az egyik fázist a másikba átvizsi. A találmány szerinti eljárásban alkalmas fázistranszfer katalizátorok például a kvaterner ammónium- és foszfóniumsók, koronaéterek, kriptátok, glikol-éterek és bizonyos tercier aminok, köztük a 4-(dimetil-amino)-piridin.

A katalizátorként alkalmas kvaterner ammónium- és foszfóniumsók közé lényegében minden ismert kvaterner ammónium- és foszfóniumsó beletartozik. A megfelelő kvaterner ammónium- és foszfóniumsók 25 °C hőmérsékleten való minimális oldhatósága folyékony reakcióközegben legalább 1 tömeg%, és szokásosan összesen legalább 4 szénatomot, előnyösen 12–31 szénatomot tartalmaznak. Az ammónium- és a foszfóniumsók az R₁'R₂'R₃'R₄'Q⁺A⁻ általános képlettel jellemezhetők, ahol R₁'–R₄' jelentése szénhidrogén-csoportok (például alkil-, aril-, alkaril-, aralkil- vagy cikloalkilcsoportok, és Q⁺ jelentése kvaterner nitrogén- vagy foszforatom. Továbbá R₁' és R₂' együtt egy 5- vagy 6-tagú heterogyűrűs vegyületet képezhet, amely legalább egy kvaterner gyűrű-nitrogén- vagy -foszforatomot tartalmaz, és tartalmazhat még egy, ezzel a kvaterner nitrogén- vagy foszforatommal nem szomszédos nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot a gyűrűben. Jellemzően R₁'–R₄' jelentése 1–12 szénatomos szénhidrogén-csoport. A⁻ jelentése közömbös a vegyületet semlegessé tevő anion és tetszés szerint megválasztható. ELőnyös anionok a klorid- és a bromidion, de más alkalmas anionok, köztük például fluorid, jodid-, hidrogén-szulfát-, hidro-

xid-, acetát-, tozilát és benzoátionok is alkalmazhatók. Példaként a következő vegyületeket hozzuk fel: tetraalkil-ammónium-sók, így például a tetra(n-butil)-, tetrahexil-, tri(n-butil)-metil-, cetil-trimetil-, trioktil-metil- és tridecil-metil-ammónium-kloridok, -bromidok, -hidrogén-szulfátok és -tozilátok; aralkil-ammónium-sók, így például tetrabenzil-ammónium-klorid, benzil-trimetil-, benzil-trietil-benzil-tributil- és fenetil-trimetil-ammónium-kloridok és bromidok; aril-ammónium-sók, így például trifenil-metil-ammónium-fluorid, -klorid vagy -bromid, N,N,N-trimetil-anilinium-bromid, N,N-dietyl-N-metil-anilinium-hidrogén-szulfát, trimetil-naftil-ammónium-klorid, p-metil-fenil-trimetil-ammónium-klorid vagy -tozilát; 5- és 6-tagú, a gyűrűben legalább egy kvaterner nitrogénatomot tartalmazó heterogyrúrs vegyületek, így például N-metil-piridinium-klorid vagy -metil-szulfát, N-hexil-piridinium-jodid, (4-piridil)-trimetil-ammónium-klorid, 1-metil-1-azabicyclo-[2,2,1]-heptán-bromid, N,N-dibutil-morfolinium-klorid, N-etil-tiazólium-klorid és N-butil-pirrolium-kloridok és a megfelelő foszfóniumsók.

Jelenleg az ammóniumsók előnyösebbek a foszfóniumsóknál, áruk és kereskedelmi hozzáférhetőségük folytán. Előnyös katalizátorok a benzil-trimetil-, benzil-trietil-, tetra(n-butil)- és tri(n-butil)-metil-ammónium-sók, legelőnyösebb a tetra(n-butil)-ammónium-só.

A fázistranszfer katalizátorokat a találmány szerinti eljárásban kis, katalitikus mennyiségben alkalmazzuk. Megfelelő például a reagensekre számított 0,1–20 mól % mennyiség, de általában előnyös a 0,1–10 mól % mennyiség. Ahhoz, hogy a pirimidinát reagenst a foszforészterrel való reagáltatását megelőzően vagy az alatt anionos vagy só formában tartsuk, bázist vagy puffert alkalmazunk. A bázis vagy puffer tartamazhat például alkálifém-(nátrium, kálium, lítium) vagy alkáliföldfém(kalcium vagy magnézium) vagy ammóniumiont vagy bármely más ellenkationt; és egy olyan aniont, amely a megfelelő pH-t biztosítja, például hidroxid-, hidrogén-karbonát-, karbonát-, foszfát-, hidrogén-foszfát-, dihidrogén-foszfát- vagy borát-aniont.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott bázis vagy puffer mennyisége 1–1,5 mól/mól pirimidinol, előnyösen 1,1:1 mól/mól pirimidinol (mól bázis vagy puffer:mól pirimidinol).

A (II) általános képletű alkálifém-pirimidinátokat a (III) általános képletű halogén-foszforészterekkel 0,95:1–1,5:1 molarányban, előnyösebben 1:1 molarányban reagáltatjuk. (Alkálifém-pirimidinát:foszforészter).

Az alkálifém-pirimidinát és a foszforészter reagáltatását szobahőmérséklet és 120 °C között, előnyösen 50 °C–80 °C hőmérsékleten végezzük. A reagáltatást szokásosan légköri nyomáson hajtjuk végre keveréssel.

Az alkálifém-pirimidináttal alkalmazott víz mennyisége olyan, hogy az alkálifém-pirimidinát koncentrációja a vízben 5–60 tömeg% vagy a pirimidinátoldhatósága felső értékének megfelelő legyen, előnyösen ez a koncentráció 15–30 tömeg%. A reagenseket tartalmazó vizes oldat tartalmazhat nyerstermékeket,

vagy olyan szennyezéseket, amelyek nem hatnak hátrányosan az alkálifém-pirimidinát és a foszforészter közötti reakcióra. Az ilyen anyagok közé tartozhatnak például a pirimidinát kiindulási anyag in situ előállításából származó melléktermékek, amelyek nátrium-kloridot vagy nátrium-bromidot tartalmaznak.

A reagáltatás végrehajtó aerob körülmények mellett is (azaz levegő jelenlétében), bár előnyös, ha a reagáltatást anaerob körülmények között hajtjuk végre, hogy az oxigénanalóg képződését minimálisra csökkentsük. Ilyen anaerob körülmények hozhatók létre azáltal, ha a reakcióteret közömbös gázzal átöblítjük, vagy a reakcióter fölé közömbös gázt rétegezzünk, ilyen gázként alkalmas például a nitrogéngáz vagy héliumgáz.

A reagáltatás befejezése után a kívánt (I) általános képletű pirimidinil-organofoszfát-származékot ismert eljárásokkal, például fázisszeparálással nyerjük ki. A katalizátor maradékokat és szervesetlen sókat, amelyek a vizes oldatban fordulnak elő, a vizes oldatból például egyszerű mosással, ioncserélő kezeléssel, szűréssel, desztillálással vagy átkristályosítással távolítjuk el.

A következőkben a találmányt példákban mutatjuk be.

1. Példa

O,O-Dietil-O-[2-(1,1-dimetil-etil)-5-pirimidinil]-foszforotioát előállítása

A lépés

1 literes Hastalloy-C Parr reaktorba 98,0 g (0,46 mól) 2-terc-butil-5-bróm-pirimidint, 295 g 25 tömeg%-os metanolos oldat formájában lévő (1,37 mól) nátrium-metoxidot és 0,90 g (0,01 mól) réz (I)-kloridot mérünk, és a reaktort 105 °C hőmérsékletre melegítjük, és ezen a hőmérsékleten tartjuk 6 órán át, majd 155 °C hőmérsékleten 14 órán át. Ezután a reaktort lehűtjük, és a dimetil-éter gőzöket kiszellőztetjük belőle, majd a reakcióelegyet 535 g vízzel meghígítjuk és zsugorított üveg-szűrőre vitt kovaföldön átszűrjük. A szűrletet 258 g xilollal extrahálva a szerves anyagok nyomait eltávolítjuk, a fázisokat elkülönítjük, a vizes fázist 33 g tömény hidrogén-klorid-oldattal pH=10,2-re állítjuk. A kapott oldatot, amely nyers nátrium-2-terc-butil-5-pirimidinátot tartalmaz, az eredeti oldat tömegének körülbelül 35%-ára sűrítjük be a metanol-víz elegynek légköri nyomáson flash-desztillálással való eltávolításával. A besűrített oldatot nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással (HPLC) vizsgáljuk. Ennek alapján azt találjuk, hogy az oldat 21,4 tömeg% nátrium-terc-butil-5-pirimidinátot tartalmaz, amely a bróm-pirimidinre számítva 92,4%-os hozamnak felel meg. Ezt a nátrium-2-terc-butil-5-pirimidinát-oldatot közvetlenül használjuk fel a tiofoszforilezési reakcióban.

B lépés

Levegővel hajtott keverővel és hűtővel ellátott 250 ml-es háromnyakú lombikba 81,3 g (0,100 mól), az A lépés szerint előállított nyers nátrium-2-terc-butil-5-pirimidinát-oldatot mérünk, a lombikot 15 percig nitrogénnel öblítjük át, majd 18,7 g (0,099 mól) dietil-klór-

tiofoszfátot (DEPCT) és 0,55 g (1,00 mmól) 59 tömeg%-os vizes tetrabutil-ammónium-bromid-oldatot adunk a lombikba. Az elegyet keverés mellett 60 °C hőmérsékleten 1,5 órán át melegítjük, majd az elegy pH-ját 7,1-ről 10,7-re állítjuk 50 tömeg%-os nátrium-hidroxid adagolásával. Az oldatot további 40 percen át keverjük és melegítjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. A vizes fázist eltávolítjuk, a szerves fázist 50 ml 1 n hidrogén-klorid-oldattal egyszer mossuk, majd vákuumban szárítjuk. Így 91%-os hozammal 28,3 g O,O-dietil-O-[2-(1,1-dimetil-etil)-5-pirimidinil]-foszforotioátot nyerünk, amelynek tisztasága 97,9%. A kapott termék olvadáspontja: 145–151 °C.

2. Példa

O,O-dietil-O-[2-(1,1-dimetil-etil)-5-pirimidinil]-foszforotioát előállítása

Levegővel hajtott keverővel és hűtővel ellátott 250 ml-es háromnyakú gömblombikba 7,44 g 50 tömeg%-os nátrium-hidroxidot és 65 ml pH=9-es puffert adunk. Az oldatot nitrogéngázzal 20 percig átöblítjük, majd 15,2 g 2-terc-butil-5-pirimidinolt és 0,55 g 60 tömeg%-os tetrabutil-ammónium-bromidot adunk hozzá. A pirimidinol teljes oldódása után 18,9 g dietil-klór-tiofoszfátot adunk az elegybe. Az oldatot ezután 60 °C hőmérsékleten 45 percig keverjük, majd 0,50 g 50 tömeg%-os nátrium-hidroxidot adunk hozzá, további 45 percig 60 °C hőmérsékleten tartjuk, majd további 0,22 g tömeg%-os nátrium-hidroxidot adagolunk, és újabb 3,5 órán át tartjuk 60 °C hőmérsékleten. Ezután az elegyet hagyjuk lehűlni, a fázisokat elkülönítjük, a szerves fázist 50 ml 1 n hidrogén-kloriddal mossuk, majd vákuumban szárítjuk. Így 93%-os hozammal 28,3 g O,O-dietil-O-[2-(1,1-dimetil-etil)-5-pirimidinil]-foszforotioátot nyerünk, amelynek tisztasága nagyobb 97%-nál. A kapott termék olvadáspontja 145–151 °C.

3. Példa

O,O-dietil-O-[2-(1,1-dimetil-etil)-5-pirimidinil]-foszforotioát előállítása

A 2. példában ismertetett eljárást alkalmazzuk, azzal az eltéréssel, hogy tetrabutil-ammónium-bromid helyett 2,44 g 1%-os 4-dimetil-amino-piridint (DMAP) alkalmazunk, és az 50 tömeg%-os nátrium-hidroxid adagjait módosítjuk. 2 óra reakcióidő elteltével 1,0 g 50 tömeg%-os nátrium-hidroxidot adagolunk, majd 3,5 óra elteltével további 0,65 g 50 tömeg%-os nátrium-hidroxidot adagolunk az elegybe. Így 93%-os hozammal nyerjük az O,O-dietil-O-[2-(1,1-dimetil-etil)-5-pirimidinil]-foszforotioátot, amelynek tisztasága nagyobb 97%-nál. A kapott termék olvadáspontja: 145–151 °C.

4. Példa

O,O-dietil-O-[2-(1,1-dimetil-etil)-5-pirimidinil]-foszforotioát előállítása

15,2 g 2-terc-butil-5-pirimidinol, 7,6 g 50 tömeg%-os nátrium-hidroxid és 0,55 g 59 tömeg%-os tetrabutil-ammónium-bromid (TBAB) 65 ml pH=9-es puffert készült oldatához 20,0 g dietil-klór-tiofoszfátot adunk, és a reakcióelegyet 70 °C-ra melegítjük keverés mellett. A reakcióelegy pH-ját 50 tömeg%-os nátrium-hidroxid időszakonkénti adagolásával 9 fölött tartjuk. 4 óra elteltével az elegyet hagyjuk lehűlni, a fázisokat szétválasztjuk, és a szerves fázist 50 ml 1 n hidrogén-kloriddal egyszer mossuk. A terméket vákuumban szárítjuk. Így 27,2 g O,O-dietil-O-[2-(1,1-dimetil-etil)-5-pirimidinil]-foszforotioátot nyerünk, amelynek tisztasága 97% fölötti. A kapott termék olvadáspontja 145–151 °C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű pirimidinil-organofoszfát-származékok előállítására – a képletben R jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, R¹ jelentése 1–6 szénatomos alkoxycsoport és R² jelentése 1–8 szénatomos alkilcsoport –
- (II) általános képletű pirimidinát – a képletben M⁺ jelentése alkálifémion, R² jelentése az (I) általános képletre megadott –, (III) általános képletű foszforészterrel fázistranszfer katalizátor jelenlétében szobahőmérséklet és 120 °C közötti hőmérsékleten való reagáltatásával – a képletben R és R¹ jelentése az (I) általános képletre megadott, és Z jelentése halogénatom, előnyösen klóratom –, *azzal jellemezve*, hogy a reagáltatást vizes közegben végezzük.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás R² helyettesítőként terc-butil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási reagenseket alkalmazzuk.
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (II) általános képletű reagenst alkalmazunk, amelyben M⁺ jelentése nátriumion.
4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan reagenseket alkalmazunk, amelyekben Z jelentése halogénatom, R jelentése etilcsoport és R¹ jelentése etoxycsoport.
5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy fázistranszfer katalizátorként kvaterner ammóniumsót alkalmazunk.
6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 5–60 tömeg% koncentrációjú vizes pirimidinát oldatot alkalmazunk.
7. A 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 15–30 tömeg% koncentrációjú vizes pirimidinát oldatot alkalmazunk.

