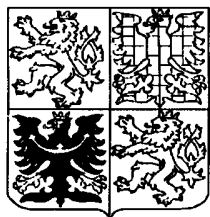


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 22.09.95
(32) 11.10.94
(31) 94/321276
(33) US
(40) 17.04.96

(21) 2468-95

(13) A3

6(51)

C 07 D 413/04
C 07 D 263/42

(71) American Cyanamid Company, Wayne, NJ, US;

(72) Knapp Jr. Paul William, Bordentown, NJ, US;

(54) **Příprava
4-aryl-2-perfluoralkyl-3-oxazolin-5-onu
z arylglycinu**

(57) Předmětem řešení je jednodupňový postup přípravy 4-aryl-2-perfluoralkyl-3-oxazolin-5-onu z arylglycinu a perfluoracylačního činidla v přítomnosti halogenidu fosforitého a rozpouštědla. Oxazolin je klíčový meziprodukt pro přípravu insekticidních, nematocidních a akaricidních arylpyrrolových sloučenin.

č.j.	059701
Dodalo	22. IX. 95
UŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	PŘÍL.

2468-95

Příprava 4-aryl-2-perfluoralkyl-3-oxazolin-5-onu z arylglycinu

Oblast techniky

Vynález se týká arylpyrrolových karbonitrilových sloučenin a jejich derivátů.

Dosavadní stav techniky

Arylpyrrolové karbonitrilové sloučeniny a jejich deriváty patří mezi vysoce účinná insekticidní, akaricidní a nematocidní činidla. Zejména 2-aryl-5-trifluormethylpyrrol-3-karbonitrilové sloučeniny a jejich deriváty vykazují široké spektrum účinku při velmi nízkých koncentracích aplikace s účinky proti odolným druhům. Způsoby přípravy uvedených pyrrolových sloučenin zahrnují 1,3-dipolární cykloadici vhodného 3-oxazolin-5-onu s 2-chlorakrylonitrilem popsáném v US patentu č. 5 030 735.

Způsoby přípravy 3-oxazolin-5-onu z glycinu známé ze stavu techniky vyžadují buď dvoustupňové syntézy, které zahrnují alespoň jeden ekvivalent báze pro první stupeň pro vytvoření amidu a alespoň druhý ekvivalent báze a/nebo přebytek dehydratačního činidla, jako je anhydrid pro druhý stupeň k uzavření kruhu nebo přebytek anhydridu, který působí jak acylační, tak dehydratační činidlo, aby se získal produkt s uzavřeným kruhem v jednom stupni. Oba tyto postupy vyžadují alespoň jeden ekvivalent látky zachycující vznikající kyseliny při počátečním tvoření amidu a dále mohou vyžadovat přebytek činidel o kterých je známo, že jsou korozivní a nebezpečné.

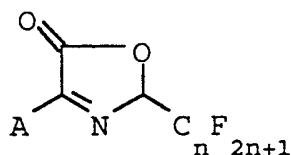
Předmětem tohoto vynálezu je účinný, jednostupňový postup přípravy 4-aryl-2-perfluoralkyl-3-oxazolin-5-onu z arylglycinu, který nevyžaduje použití látky zachycující vznikající kyseliny (t.j. další ekvivalent báze) a který dále eliminuje potřebu přebytečného množství potenciálně

nebezpečných a korozivních acylačních činidel.

Dalším předmětem tohoto vynálezu je nalezení účinného a vhodného zdroje klíčového meziprojektu pro přípravu arylpyrrolových karbonitrilových pesticidních činidel.

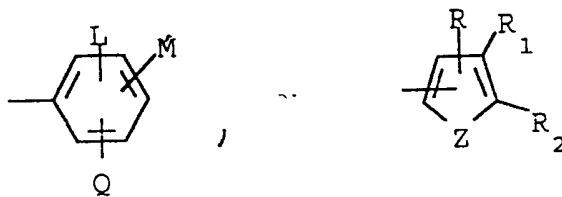
Podstata vynálezu

Podstata způsobu přípravy 4-aryl-2-perfluoralkyl-3-oxazolin-5-onu obecného vzorce I



(I)

ve kterém n znamená celé číslo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8, A znamená skupinu obecného vzorce



L znamená vodík nebo halogen,

M a Q každý nezávisle znamená vodík, halogen, CN, NO₂,

C₁-C₄alkyl, C₁-C₄haloalkyl, C₁-C₄alkoxy, C₁-C₄haloalkoxy,

C₁-C₄alkylthio, C₁-C₄alkylsulfonyl nebo jestliže jsou M a Q v

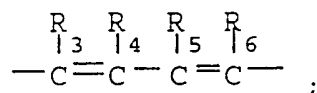
sousedních polohách, mohou tvořit s atomy uhlíku ke kterým

jsou vázány kruh, ve kterém MQ znamená skupinu -OCH₂O-,

-OCF₂O- nebo -CH=CH-CH=CH-,

R, R₁ a R₂ každý nezávisle znamená vodík, halogen, NO₂, CHO

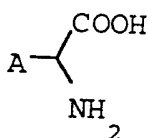
nebo R_1 a R_2 mohou tvořit s atomy uhlíku ke kterým jsou vázány kruh, ve kterém R_1R_2 znamená skupinu obecného vzorce



ve kterém R_3 , R_4 , R_5 a R_6 každý nezávisle znamená vodík, halogen, CN nebo NO_2 a

Z znamená O nebo S

spočívá v tom, že reaguje arylglycin obecného vzorce II



(II)

ve kterém má A význam uvedený výše, s alespoň jedním molárním ekvivalentem sloučeniny obecného vzorce III, $C_nF_{2n+1}COX$ ve kterém n má význam uvedený výše a X znamená OH nebo Cl, v přítomnosti 0,4 až 1,1 molárních ekvivalentů chloridu fosforitého a rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel, při teplotě 25 - 100 °C, a jestliže X znamená OH, v přítomnosti alespoň jednoho molárního ekvivalentu tri(C_1 - C_4 alkyl)aminu.

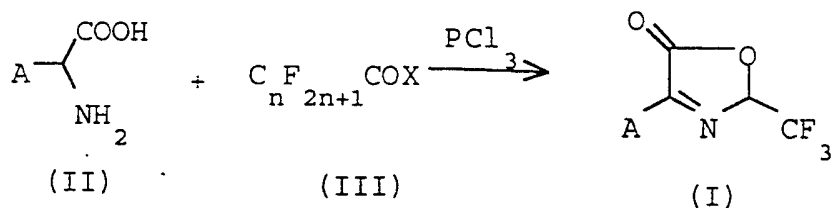
Oxazolin-5-on obecného vzorce I je důležitým meziproduktem pro přípravu nové třídy vysoce účinných arylpyrrolkarbonitrilových insekticidů, akaricidů a nematocidů.

Postup podle vynálezu je výhodný pro přípravu klíčových meziproduktů, ve vysokém až kvantitativním výtěžku, z jednoduchých a snadno dostupných výchozích látek, s minimem reakčních stupňů a s nízkým odpadem a požadaky na recirkulaci.

Nyní bylo nalezeno, že 4-aryl-2-perfluoralkyl-3-oxazolin-5-ony obecného vzorce I se připraví v jednom stupni, ve vysokém až kvantitativním výtěžku, přímo z arylglycinu a perfluoracylchloridu nebo perfluorkarboxylové kyseliny

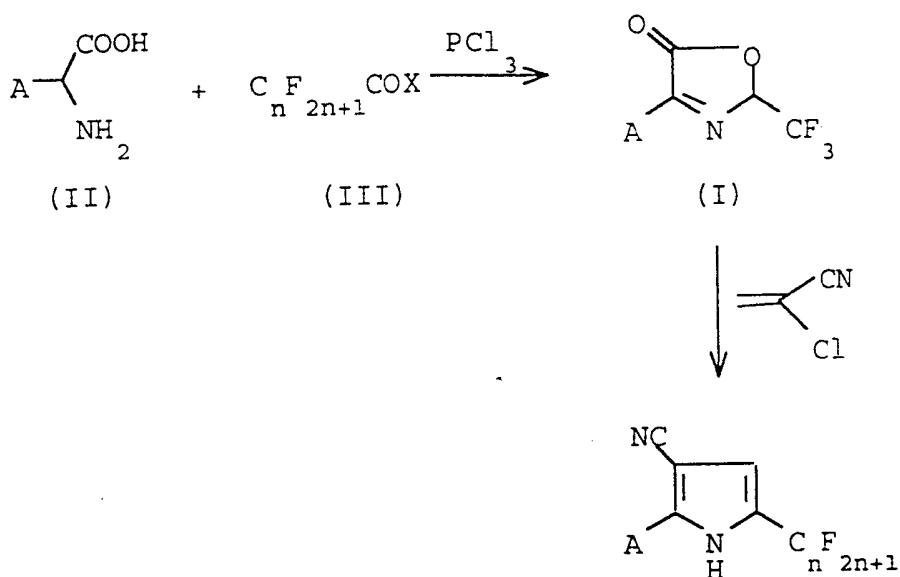
v přítomnosti 0,4 až 1,1 molárních ekvivalentů, výhodně 0,4 až 0,6 molárních ekvivalentů halogenidu fosforitého, jako je chlorid fosforitý nebo bromid fosforitý a rozpouštědla. S překvapením bylo zjištěno, že přítomnost 0,4 až 1,1 molárních ekvivalentů halogenidu fosforitého umožňuje reakci provést v jednom stupni bez potřeby přebytku acylačního činidla nebo dalšího ekvivalentu báze. Je výhodné, že nevzniká žádný nepotřebný Δ^2 izomer místo žádaného Δ^3 izomeru, který je získáván výlučně. Reakce je ukázána v blokovém schématu I, kde halogenid fosforitý znamená PCl_3 a A, n a X mají význam uvedený výše.

Blokové schéma I



Oxazolin obecného vzorce I představuje klíčový meziprodukt pro přípravu pesticidních arylpyrrol-3-karbonitrilových sloučenin. Izomer Δ^3 představuje z regiochemického hlediska žádaný produkt nacházející se v uvedených pyrrolových produktech. Použití postupu podle vynálezu je uvedeno v blokovém schématu II.

Blokové schéma II



Arylglyciny obecného vzorce II jsou popsány v US patentu č. 5 288 901 a použití oxazolinových sloučenin obecného vzorce I při přípravě pyrrolů je popsáno v US patentu č. 5 030 735.

Jako rozpouštědla v postupu podle vynálezu se používají obvyklá známá inertní organická rozpouštědla, jako jsou aromatické uhlovodíky, například halogenovaný benzen, toluen, xylen, nitrily, například akrylonitril, amidy karboxylových kyselin, například dimethylformamid, N-methylpyrrolidon, halogenované uhlovodíky, například methylenchlorid, ethylenchlorid, chlorid uhličitý apod. Tato rozpouštědla se mohou používat samotná nebo v kombinaci dvou nebo více. Výhodně se jako rozpouštědla používají aromatické uhlovodíky a nitrily samotné nebo ve vzájemné kombinaci a s dimethylformamidem.

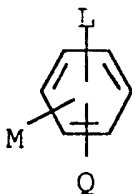
Reakční rychlost se zvyšuje v závislosti na zvyšující se teplotě, nicméně příliš vysoká teplota má za následek rozklad a tvoření vedlejších produktů, snížení výtěžku produktu a snížení jeho čistoty. Vhodná reakční teplota je teplota 25 - 110 °C, výhodně 45 - 65 °C. Je výhodou tohoto vynálezu, že

pracovní parametry, jako je míchání a přenos tepla jsou výrazně zlepšeny.

Při použití perfluorkarboxylové kyseliny jako acylačního činidla je vhodné použít jako bázi organického aminu tri(C₁-C₄)alkyl)amin, jako je triethylamin.

V souladu s postupem podle vynálezu, arylglycin obecného vzorce II ve vhodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel reaguje postupně s 0,4 až 1,1, výhodně 0,4 až 0,6 molárními ekvivalenty halogenidu fosforitého, výhodně chloridu fosforitého a s perfluoracylačním činidlem, výhodně perfluoracylchloridem při teplotě 40 až 65 °C. Po skončení reakce se produkt izoluje za použití obvyklých postupů, jako je extrakce, filtrace apod., nebo výhodně se roztok reakčního produktu použije v dalším stupni přípravy pesticidních arylpyrrolů, jak je uvedeno v blokovém schématu II výše.

Výhodné sloučeniny obecného vzorce II jsou sloučeniny, kde A znamená



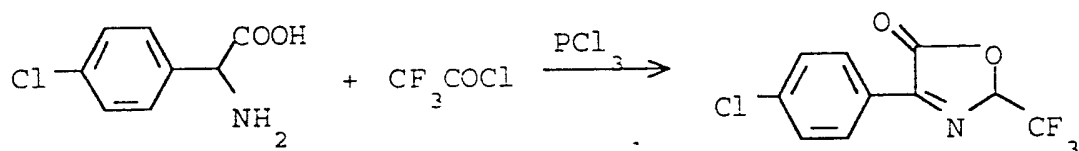
a M a Q znamenají nezávisle vodík, halogen, CN, NO₂, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄haloalkyl, C₁-C₄alkoxy, C₁-C₄haloalkoxy, C₁-C₄alkylthio nebo C₁-C₄alkylsulfonyl, přičemž zvláště výhodný je vodík, halogen a C₁-C₄haloalkyl.

Vynález je dále ilustrován pomocí konkrétních příkladů, které rozsah vynálezu nijak neomezují, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrativní charakter. Termín HPLC znamená vysokoúčinnou kapalinovou chromatografii. Všechny části, pokud není uvedeno jinak, jsou hmotnostní části.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

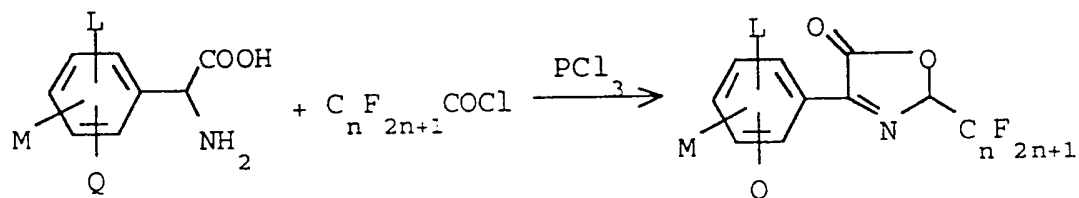
Příprava 4-(p-chlorfenyl)-2-trifluormethyl-3-oxazolin-5-onu



Roztok p-chlorofenylglycinu (46,9 g, 0,25 mol) ve směsi acetonitrilu, xylenů a dimethylformamidu (74,8 % hmot., 24,9 % hmot. a 3 % hmot.) reaguje postupně s PCl₃ (21,3 g, 0,155 mol) a trifluoracetylchloridem (34,8 g, 0,26 mol), při teplotě 40 °C po dobu 1 hodiny, potom se zahřívá na teplotu 60 - 65 °C po dobu 8 hodin a pak se ochladí na teplotu místnosti. Sloučenina uvedená v názvu se získá v kvantitativním výtěžku za použití HPLC.

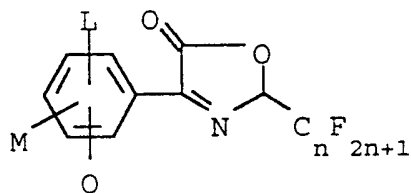
Příklad 2

Příprava 4-aryl-2-perfluoralkyl-3-oxazolin-5-onu



Za použití stejného postupu popsaném v příkladu 1 a náhradou vhodným fenylglycinem a perfluoracetylchloridem se připraví následující oxazolinu uvedené v tabulce I.

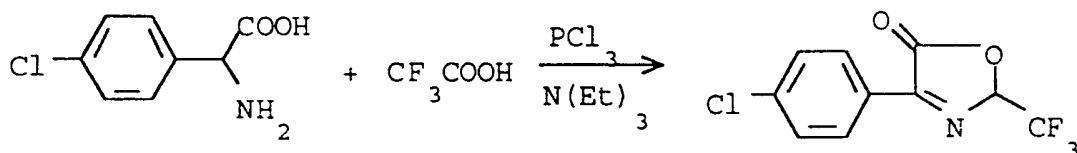
Tabulka I



L	M	Q	n	teplota tání (°C)
H	H	H	1	-
H	4-Br	H	1	48-51
3-Cl	H	5-Cl	1	-
H	4-Cl	H	2	39-42
H	3-Cl	4-Cl	1	žlutý olej
H	4-CF ₃	H	1	39,0-40,5
H	3-Cl	5-Cl	2	-
H	4-Cl	H	3	37,0-39,0
3-F	H	5-F	1	-
H	3-Cl	H	1	63-65

Příklad 3

Příprava 4-(p-chlorfenyl)-2-trifluormethyl-3-oxazolin-5-onu

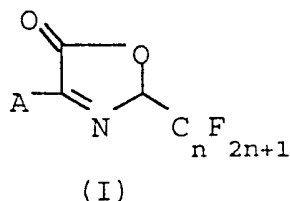


Směs p-chlorfenylglycinu (48,9 g, 0,25 mol) v acetonitrilu reaguje s kyselinou trifluoroctovou (42,7 g, 0,375 mol). K této reakční směsi se po kapkách postupně

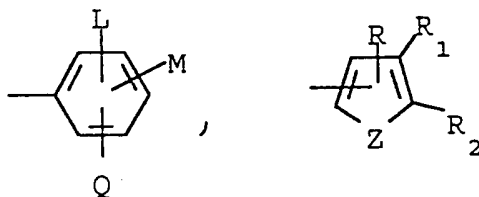
přidává triethylamin (25,3 g, 0,25 mol) během periody 15 minut a potom PCl_3 (37,7 g, 0,275 mol) rovněž během periody 15 minut. Reakční směs se potom zahřívá na 65 °C po dobu 4 hodin a potom se ochladí na teplotu místnosti. Produkt se získá v 97% výtěžku pomocí HPLC.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

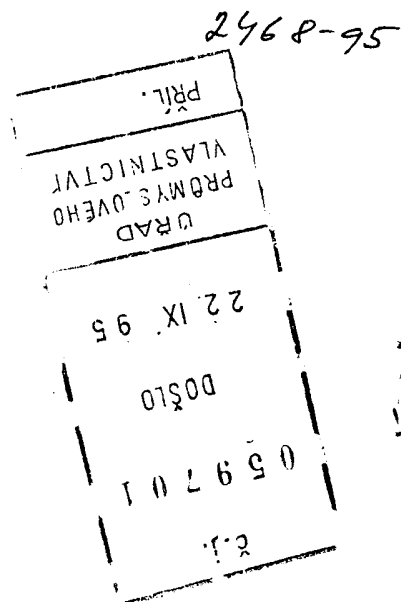
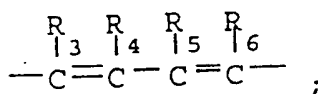
1. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém n znamená celé číslo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8,
A znamená skupinu obecného vzorce



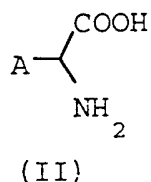
L znamená vodík nebo halogen,
M a Q každý nezávisle znamená vodík, halogen, CN, NO₂,
C₁-C₄alkyl, C₁-C₄haloalkyl, C₁-C₄alkoxy, C₁-C₄haloalkoxy,
C₁-C₄alkylthio, C₁-C₄alkylsulfonyl nebo jestliže jsou M a Q v
sousedních polohách, mohou tvořit s atomy uhlíku ke kterým
jsou vázány kruh, ve kterém MQ znamená skupinu -OCH₂O-,
-OCF₂O- nebo -CH=CH-CH=CH-,
R, R₁ a R₂ každý nezávisle znamená vodík, halogen, NO₂, CHO
nebo R₁ a R₂ mohou tvořit s atomy uhlíku ke kterým jsou
vázány kruh, ve kterém R₁R₂ znamená skupinu obecného vzorce



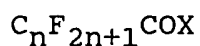
ve kterém R_3 , R_4 , R_5 a R_6 každý nezávisle znamená vodík, halogen, CN nebo NO_2 a

Z znamená O nebo S

v y z n a č u j í c í s e t í m , že reaguje sloučenina obecného vzorce II



ve kterém má A význam uvedený výše, s alespoň jedním molárním ekvivalentem sloučeniny obecného vzorce III



(III)

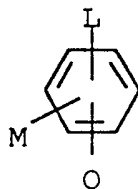
ve kterém n má význam uvedený výše a X znamená OH nebo Cl, v přítomnosti 0,4 až 1,1 molárních ekvivalentů chloridu fosforitého a rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel, při teplotě 25 - 100 °C, a jestliže X znamená OH, v přítomnosti alespoň jednoho molárního ekvivalentu tri(C_1 - C_4 alkyl)aminu.

2. Postup přípravy podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že halogenid fosforitý je chlorid fosforitý.

2. Postup přípravy podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že tri(C_1 - C_4 alkyl)amin je triethylamin, X znamená Cl a n znamená celé číslo 1 nebo 2.

4. Postup přípravy podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že rozpouštědlo nebo směs rozpouštědel zahrnuje acetonitril, dimethylformamid, toluen, xylen nebo jejich kombinaci.

5. Postup přípravy podle nároku 1, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že A znamená skupinu



6. Postup přípravy podle nároku 5, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že M a Q nezávisle znamenají vodík, halogen, CN,
NO₂, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄haloalkyl, C₁-C₄alkoxy, C₁-C₄haloalkoxy,
C₁-C₄alkylthio, C₁-C₄alkylsulfonyl.

7. Postup přípravy podle nároku 6, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že L znamená vodík a M a Q znamenají nezávisle
vodík, halogen nebo C₁-C₄haloalkyl.

8. Postup přípravy podle nároku 6, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že sloučenina obecného vzorce III znamená
trifluoracetylchlorid a reakční teplota je 40 až 65 °C.

9. Postup přípravy podle nároku 8, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že halogenid fosforitý znamená chlorid fosforitý
a je přítomen v množství 0,4 až 0,6 molárních ekvivalentů a
rozpouštědlo nebo směs rozpouštědel je acetonitril,
dimethylformamid, toluen, xylen nebo jejich kombinace.

10. Postup přípravy podle nároku 9, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že sloučenina obecného vzorce II znamená
halofenylglycin.