



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207668

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 87/29

- (22) Přihlášeno 08 09 78
(21) (FV 5824-78)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 08 09 77
(831455) Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 15 09 80
(45) Vydáno 15 06 84

- (72) Autor vynálezu ABDULLA RIAZ FAZAL, GREENFIELD, INDIANA (Sp. st. a.)
(73) Majitel patentu ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, INDIANA (Sp. st.*a.)

(54) Způsob výroby nových α -(substituovaný acetyl)- β -aminostyrenů

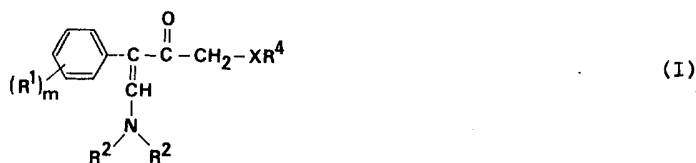
1

Vynález se týká způsobu výroby nových α -(substituovaný acetyl)- β -aminostyrenů reakcí α -bromacetyl- β -aminostyrenů s anionty. Zmíněné nové sloučeniny jsou výchozími látkami pro přípravu známých 3-fenyl-5-subst.-4(1H)-pyridonů, které jsou cennými herbicidy.

V belgickém patentovém spisu č. 832 702 je popsána skupina 3-fenyl-5-subst.-4(1H)-pyridonů, včetně četných sloučenin připravených z meziproduktů popisovaných ve vynálezu. Zmíněný belgický patentový spis popisuje rovněž způsob výroby těchto pyridonů.

Garcia a spol. v J. Heterocyclic Chem., 11, 219 (1974) popsali reakci bromacetyl bromidu s β -aminostyrenem, kteroužto reakcí vznikají výchozí látky níže uvedeného obecného vzorce II. Cílem citovaných pracovníků byla příprava substituovaných indolů přes o-nitrobenzylketony.

Nové α -(substituovaný acetyl)- β -aminostyreny obecného vzorce I,



ve kterém

jednotlivé symboly R^1 nezávisle na sobě znamenají vždy atom halogenu nebo trifluormetylovou skupinu,

207668

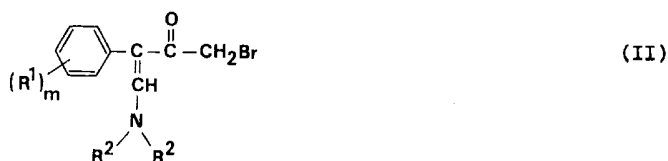
jednotlivé symboly R^2 znamenají nezávisle na sobě vždy alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo oba symboly R^2 společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, představují pyrrolidinoskupinu, piperidinoskupinu nebo morfolinoskupinu,

R^4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormetylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, monosubstituovanou nebo disubstituovanou hydroxylovou skupinou, nebo zbytek CH_2R^5 , kde R^5 představuje alkenylovou skupinu s 2 až 5 atomy uhlíku,

X znamená kyslík nebo síru a

m má hodnotu 0, 1 nebo 2,

se vyrábějí způsobem podle vynálezu, kterého podstatou je, že se alfa-bromacetyl-beta-aminostyren obecného vzorce II,



ve kterém

R^1 , R^2 a m mají shora uvedený význam,

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III,



ve kterém

E znamená draslík, sodík, lithium nebo měď a

X a R^4 mají shora uvedený význam,

v inertním rozpouštědle.

Ve shora uvedeném textu mají jednotlivé použité chemické výrazy své obvyklé významy. Tak například jednotlivými alkylovými a alkenylovými skupinami se míní odpovídající skupiny s přímým i rozvětveným řetězcem, včetně skupiny metylové, etylové, isopropylové, vinylové, allylové, isobutylové, hexylové a pentylové.

Halogenem se míní fluor, chlor, brom a jod.

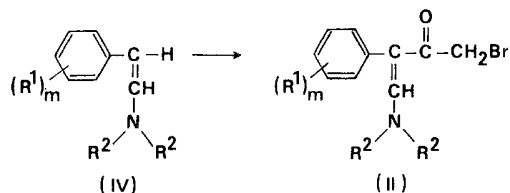
Způsob podle vynálezu se nejvýhodněji používá k přípravě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 představuje 3-trifluormetylovou skupinu, X znamená síru a R^4 představuje alkylovou skupinu, zejména skupinu etylovou.

Výchozí látky pro práci způsobem podle vynálezu se připravují z enaminů níže uvedeného obecného vzorce IV, které se účelně získávají z fenylacetaldehydů a dialkylaminů za použití metody, kterou popsali Mannich a spol. v Chem. Ber. 69, 2 106 (1936).

Enamin se nechá reagovat s bromacetyl-bromidem v přítomnosti akceptoru kyseliny, kterým se neutralizuje bromovodík vznikající v průběhu reakce. Použití akceptoru kyseliny tímto způsobem je v daném oboru velmi dobře známo. Akceptory kyseliny jsou bazické sloučeniny neutralizující bromovodík. Nejvhodnějšími akceptory kyseliny pro použití při práci způsobem podle vynálezu jsou terciární aminy, jako pyridin nebo triethylamin, je však možno použít i bezvodý uhličitán draselný.

Reakce enaminu s bromacetyl-bromidem se provádí při teplotě zhruba od -25°C do cca 25°C , s výhodou zhruba od -10°C do cca 10°C , v inertním rozpouštědle. Jako rozpouštědla pro tuto reakci jsou zvláště vhodné étery. Mezi vhodné étery náleží například dietyléter, dimetyléter etylenglykolu, tetrahydrofuran a pro práci v blízkosti horní hranice teplotního rozmezí dioxan.

Přípravu sloučenin obecného vzorce II znázorňuje následující reakční schéma:

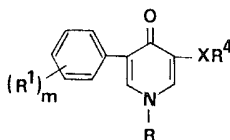


Reakcí alfa-bromacetyl-beta-aminostyrenu obecného vzorce II s aniontem v inertním rozpouštědle při teplotě zhruba od 0°C do 100°C vznikne alfa-(substituovaný acetyl)-beta-aminostyren obecného vzorce I. Aniontem, který je možno popsat vzorcem $(-)\text{XR}^4$, se nahradí brom v alfa-bromacetyl-beta-aminostyrenu, a to překvapivě bez rozkladu enaminu. Aniont se zavádí do reakční směsi ve formě shora popsané kovové soli.

Příprava aniontů $(-)\text{XR}^4$ je v daném oboru dobře známa. Tyto anionty se účelně připravují ve formě kovových solí, s výhodou solí sodných, draselných, lithných nebo solí mědi. Sodné nebo draselné soli je možno připravovat z kovů nebo v některých případech z alkoxidů. Lithné soli se účelně získávají reakcí sloučeniny vzorce HXR^4 s alkyllithiem, jako n-butyl-lithiem.

Rozpouštědlem používaným v druhém reakčním stupni je rozpouštědlo, které nebrání substituci bromu aniontem. Mezi takováto rozpouštědla náleží étery, jako dietyléter a tetrahydrofuran, nebo uhlovodíky, jako benzen a toluen. Je možno používat rovněž nižší alkanoly, a to zejména v případě, že aniontem je odpovídající alkoxidový iont. Tato reakce se provádí při teplotě zhruba od 0°C do 100°C . Výhodné teplotní rozmezí se pohybuje od teploty místnosti zhruba do 75°C , přičemž výhodnou teplotou je teplota varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Reakce je ukončena zhruba od 1 do 24 hodin.

Belgický patentový spis č. 832 702 popisuje, jak se meziprodukty, jako sloučeniny obecného vzorce I, používají k přípravě herbicidně účinných pyridonů. V tomto spisu je vysvětleno, že alfa-(substituovaný acetyl)-beta-aminostyren je možno formylvat a podrobit reakci s aminem obecného vzorce RNH_2 , přičemž reakce se nemusejí nutně provádět v uvedeném pořadí, takže reakci s aminem je možno uskutečnit před formylací. Bez ohledu na to, zda se jako první provede formylace nebo reakce s aminem, je výsledkem cyklizace za vzniku pyridonu odpovídajícího obecnému vzorci



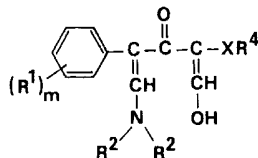
ve kterém

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, substituovanou halogenem, kyanoskupinou, karboxylovou skupinou nebo metoxykarboxylovou skupinou, dále alkenylovou skupinu s 2 až 3 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu s 2 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, acetoxy skupinu nebo dimethylamino-

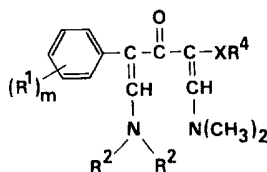
skupinu s tím, že zbytek ve významu symbolu R obsahuje nejvýše 3 atomy uhlíku a

R^1 , X a R^4 mají shora uvedený význam.

Výraz "formylace" se v širokém slova smyslu používá k označení buď formylace, nebo aminoformylace. Formylace se uskutečňuje působením mravenčanu alkylnatého s 1 nebo 2 atomy uhlíku v alkylové části a alkoxidu alkalického kovu s 1 až 2 atomy uhlíku a vede k vzniku sloučeniny obecného vzorce



Alternativně je možno alfa-substituovaný acetyl-beta-aminostyren obecného vzorce I aminoformylovat působením acetalu N,N-dimetylformamidu, za vzniku meziprojektu obecného vzorce



Je pochopitelné, že acetal N,N-dimetylformamidu je možno nahradit acetaly jiných N,N-disubstituovaných formamidů, jako N,N-dietylformamidu nebo formamidu, v němž dusík tvoří součást kruhu. Acetalovou částí je s výhodou dimetyl- nebo dietylacetal, může jí však být i cyklický acetal, jako acetal odvozený od etylenglykolu.

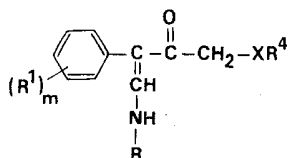
Formylační a aminoformylační činidla jsou v rozsáhlé míře popsána v chemické literatuře. Je známa řada takovýchto činidel, která jsou ekvivalentní právě popsanému mravenčanu alkylnatému a alkoxidu alkalického kovu nebo acetalu N,N-dimetylformamidu.

Formylační reakce se provádějí v aprotických rozpouštědlech, včetně éterů, jako diethyléteru, 1,2-dimetoxyetanu nebo tetrahydrofuranu, a v uhlovodíkových rozpouštědlech, jako benzenu, toluenu, xylenu, hexanu a oktanu. Vzhledem k tomu, že se při formylační reakci používají silné báze, vedou k nejlepším výtěžkům obecně nízké teploty v rozmezí zhruba od -25°C do 25°C . Jakmile reakce zčásti proběhne, je možno reakční směs mírně zahřát. Reakční doba se obvykle pohybuje zhruba od 1 do 24 hodin.

Aminoformylační reakce se obvykle provádějí bez rozpouštědla při zvýšených teplotách, pohybujících se zhruba od 50°C do 150°C . V některých případech je možno použít rozpouštědlo, jako dimetylformamid, a to zejména v případě, že je žádoucí zvýšit bod varu reakční směsi. Je ovšem obecně známo, že určitá aminoformylační činidla, jako formiminiumhalogenidy, je nejlépe používat v aprotickém rozpouštědle při teplotě zhruba od 0°C do 50°C .

Reakce s aminem obecného vzorce RNH_2 se nejvýhodněji provádí v protickém rozpouštědle při teplotě zhruba od -20°C do 100°C . Jako příklady protických rozpouštědel je možno uvést alkanoly, z nichž výhodným je etanol.

Pokud se před reakcí s aminem obecného vzorce RNH_2 provede formylace nebo aminoformylace, dojde k uzavření kruhu za vzniku pyridonu. Reakci s aminem je ovšem možno uskutečnit před formylací nebo aminoformylací, v kterémžto případě dojde k substituci aminoskupiny přítomné v alfa-subst. acetyl-beta-aminostyrenu za vzniku sloučeniny obecného vzorce



Takto získaný meziprodukt se pak formyluje nebo aminoformyluje za vzniku žádaného pyridonu.

Vynález ilustrují následující příklady provedení a přípravy, jimiž se ovšem rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. Sloučeniny obecného vzorce I obecně představují olejovité látky, které se charakterizují IČ a NMR spektry. Přípravy 1 a 2 ilustrují přípravu intermediárních alfa-bromacetyl-beta-aminostyrenů obecného vzorce II reakcí enaminu s bromacetylbromidem.

Příprava 1

Alfa-bromacetyl-beta-diethylaminostyren

K roztoku 17,5 g diethylstyrylaminu ve 200 ml éteru se přidá 8,5 g pyridinu. Směs se ochladí na 5 °C a během 4 hodin se k ní přidá roztok 20,1 g bromacetylbromidu ve 200 ml éteru. Směs se zfiltruje a zbytek na filtru se promyje 300 ml éteru. Éterický filtrát se spojí s promývacími kapalinami, promyje se 1N kyselinou chlorovodíkovou, 0,1N hydroxidem sodným a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým a aktivním uhlím. Směs se zfiltruje a éter se odpaří, čímž se v kvantitativním výtěžku získá alfa-bromacetyl-beta-diethylaminostyren. Podle NMR spektra je produkt tvořen směsí cis a trans-isomerů.

Příprava 2

Beta-bromacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyren

K roztoku 12,1 g N,N-diethyl-3-trifluormethylstyrylaminu a 4,5 g pyridinu ve 200 ml éteru se během cca 2 hodin přidá roztok 10,0 g bromacetylbromidu ve 200 ml éteru. Směs se zfiltruje, filtrát se promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, 0,1N hydroxidem sodným a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým.

Směs se znovu zfiltruje a éter se odpaří, čímž se v kvantitativním výtěžku získá alfa-bromacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyren.

Analýza: pro $C_{15}H_{17}NOBrF_3$

vypočteno: 49,45 % C, 4,67 % H, 3,85 % N;

nalezeno: 49,33 % C, 4,07 % H, 3,69 % N.

Příklad 1

Alfa-(etylthioacetyl)-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyren

K 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu se při teplotě -20 °C přidá 1,3 g etanthiolu a 13 ml 1,6N roztoku n-butyllithia a směs se pod dusíkem 15 minut míchá. Výsledný roztok se nechá ohřát na teplotu místnosti a přidá se k němu roztok 7,24 g alfa-bromacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyrenu v 10 ml tetrahydrofuranu. Směs se za míchání varí přes

noc pod zpětným chladičem, načež se tetrahydrofuran odpaří. Olejovitý odparek se rozpustí v chloroformu a roztok se promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, 0,1N hydroxidem sodným a nasyceným roztokem chloridu sodného. Po odpaření chloroformu zbude olejovitý zbytek, který je podle identifikace tvořen alfa-(etylthioacetyl)-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyrenem (hmotová spektroskopie - molekulární iont 277).

P ř í p r a v a 3

3-Etylthio-1-metyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridon

Z produktu připraveného v příkladu 1 se odebere 1 gram a zbytek se 3 dny vaří pod zpětným chladičem s 25 ml dimethylacetalu N,N-dimethylformamidu. Nadbytek dimethylacetalu N,N-dimethylformamidu se odpaří a k odparku se přidá roztok 5,0 g metylaminhydrochloridu v 50 ml etanolu. Výsledný roztok se 24 hodiny vaří pod zpětným chladičem, pak se vylije do metylenchloridu, promyje se 1N kyselinou chlorovodíkovou, 1N hydroxidem sodným a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a po filtraci se rozpouštědlo odpaří. Zbytek poskytne po trituraci pod diisopropyléterem krystalický 3-etylthio-1-metyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridon o teplotě tání 84 až 85 °C. Celkový výtěžek činí 2,5 g (40 %).

P ř í k l a d 2

Alfa-(trifluormethylthioacetyl)-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyren

Směs 7,28 g alfa-bromacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyrenu a 5,64 g mědné soli trifluormethylmerkaptanu ve 100 ml suchého acetonitrilu se pod dusíkem přes noc míchá při teplotě 60 až 70 °C. Reakční směs se ochladí a po filtraci se odpaří ve vakuu. Zbytek se vyjme metylenchloridem, roztok se zfiltruje, promyje se vodou a vysuší se síranem hořečnatým. Odpařením metylenchloridu ve vakuu se získá olejovitý alfa-(trifluormethylthioacetyl)-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyren, který se používá bez dalšího čištění.

P ř í p r a v a 4

1-Metyl-3-(3-trifluormethylfenyl)-5-trifluormethylthio-4(1H)-pyridon

K produktu z příkladu 2 se přidá 50 ml dietylacetalu dimethylformamidu a směs se přes noc vaří pod zpětným chladičem. Nadbytek acetalu se odpaří ve vakuu a olejovitý zbytek se vyjme denaturovaným etanolem. K roztoku se přidá 10,0 g metylaminhydrochloridu, směs se přes noc vaří pod zpětným chladičem, pak se ochladí a po filtraci se odpaří ve vakuu. Tmavý zbytek se vyjme metylenchloridem, roztok se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Tmavě zbarvený olejovitý odparek se chromatografuje na silikagelu, přičemž se jako eluční činidlo použije nejprve benzen, potom benzen obsahující 10 % etylacetátu a nakonec benzen obsahující 20 % etylacetátu. Žádaný produkt se ze sloupce vymyje benzenem s 20 % etylacetátu. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se přivede ke krystalizaci triturací s hexanem. Po překrystalování ze směsi hexanu a metylenchloridu se získá 1,5 g (21 %) 1-metyl-3-(3-trifluormethylfenyl)-5-trifluormethylthio-4(1H)-pyridonu o teplotě tání 122 až 124 °C.

P ř í k l a d 3

Alfa-(terc.butylthioacetyl)-beta-diethylamino-4-chlor-3-trifluormetylstyren

K 4,6 ml terc.butylmerkaptanu ve 250 ml metanolu se za míchání přidá 2,16 g metoxidu sodného a pak během 15 minut roztok 16,0 g alfa-bromacetyl-4-chlor-beta-diethylamino-3-trifluormetylstyrenu v 50 ml metanolu. Po skončeném přidávání se směs 6 hodin vaří pod zpětným chladičem, pak se nechá zchladnout a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se vyjme 250 ml metylenchloridu, roztok se promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, 1N hydroxidem sodným a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a po zfiltrování se rozpouštědlo odpaří. Zbylý tmavý olejovitý alfa-(terc.butylthioacetyl)-beta-diethylamino-4-chlor-3-trifluormetylstyren se používá bez dalšího čištění.

P ř í p r a v a 5

3-Terc.butylthio-5-(4-chlor-3-trifluormetylfenyl)-1-metyl-4(1H)-pyridon

Olejovitý produkt z příkladu 3 se rozpustí ve 200 ml suchého tetrahydrofuranu a k roztoku se za míchání přidá 35 ml 40% vodného metylaminu. Směs se 3 1/2 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se rozpouštědlo odpaří, zbytek se vyjme metylenchloridem a roztok se promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Po vysušení síranem hořečnatým se roztok zfiltruje a rozpouštědlo se odpaří. Tmavý olejovitý zbytek se rozpustí v 50 ml toluenu a k roztoku se přidá 9 ml dimetylacetalu dimetylformamidu. Směs se přes noc vaří za míchání pod zpětným chladičem, pak se ochladí, rozpouštědlo se odpaří a k odparku se přidá 200 ml diisopropyléteru. Pokud se nevytloučí žádné krystaly, vnese se surový materiál na sloupec silikagelu, který se vymývá metylendichloridem. Za použití metylendichloridu se nezíská žádný produkt a proto se jako eluční činidlo použije metylen-dichlorid obsahující 10 % etylacetátu. Odpařením směsi metylenchloridu a etylacetátu z eluátu se získá zbytek dávající při chromatografii na tenké vrstvě pouze jedinou skvrnu. Tento zbytek se vyjme diisopropyléterem a z roztoku se za míchání vyloučí mírně červenohnědý zbarvený pevný materiál. Tímto způsobem se získá 4,0 g (26,7 %) 3-terc.butylthio-5-(4-chlor-3-trifluormetylfenyl)-1-metyl-4(1H)-pyridonu o bodu tání 138 až 142 °C.

P ř í k l a d 4

Alfa-metoxyacetyl-beta-diethylaminostyren

K 1,5 g alfa-bromacetyl-beta-diethylaminostyrenu v 10 ml bezvodého metanolu se za míchání při teplotě 50 °C přikape roztok 0,26 g metoxidu sodného v 10 ml bezvodého metanolu. Toto přidávání trvá zhruba 3 minuty. Po skončeném přidávání se směs 4 hodiny míchá při teplotě 70 °C, pak se rozpouštědlo odpaří, zbytek se vyjme metylenchloridem, roztok se promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, 1N hydroxidem sodným a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se. Po odpaření metylenchloridu se získá olejovitý odparek identifikovaný jako beta-diethylamino-alfa-metoxyacetylstyren.

P ř í p r a v a 6

3-Metoxy-1-metyl-5-fenyl-4(1H)-pyridon

Zhruba 5 g produktu z příkladu 4 se smísí s 3,2 g metoxidu sodného v 50 ml suchého tetrahydrofuranu při teplotě 0 °C a k směsi se přikape 4,4 g mravenčanu etylnatého. Výsledná směs se 3 hodiny míchá, načež se k ní přidá nejprve 25 ml 40% vodného metylaminu a pak 5 g metylaminhydrochloridu. Reakční směs se přes noc míchá, načež se rozpouštědla odpaří ve vakuu. Zbytek se vyjme metylenchloridem, roztok se promyje vodou a nasyceným

roztokem chloridu sodného, vysuší se, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se trituruje s dietyléterem. Po překrystalování pevného materiálu ze směsi diisopropyléteru a metylchloridu se získá 1 g 3-metoxy-1-metyl-5-fenyl-4(1H)-pyridonu o teplotě tání 153 až 155 °C.

P ř í k l a d 5

Alfa-(n-pentylthioacetyl)-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyren

K roztoku 2,6 ml 1-pentanthiolu v 50 ml bezvodého metanolu se za míchání přidá 1,08 g metoxidu sodného, směs se 15 minut míchá, načež se k ní přidá 7,24 g alfa-bromacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyrenu v 50 ml bezvodého metanolu. Reakční směs se pak 4 hodiny vaří pod zpětným chladičem.

P ř í p r a v a 7

1-Metyl-3-n-pentylthio-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridon

Roztok 25 ml 40% metylaminu ve 25 ml metanolu se po ochlazení na 30 °C přidá k produktu z příkladu 5 a směs se přes noc míchá při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří, zbytek se vyjme éterem a éterický roztok se postupně promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, 1N hydroxidem sodným a nasyceným roztokem chloridu sodného. Po vysušení síranem hořečnatým se směs zfiltruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se vyjme 25 ml bezvodého toluenu, přidá se 4,5 ml dimethylacetalu dimethylformamidu a směs se přes noc mírně vaří pod zpětným chladičem. Zbytek po odpaření rozpouštědla se trituruje pod 200 ml diisopropyléteru za vzniku mírně červenohnědě zbarvené pevné látky, která se izoluje filtrací. Získá se 2,2 g 1-metyl-3-n-pentylthio-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridonu o teplotě tání 89 až 92 °C.

P ř í k l a d 6

Alfa-(sec.butylthioacetyl)-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyren

K roztoku 2,0 g 2-butanthiolu ve 25 ml bezvodého tetrahydrofuranu se při teplotě 20 °C přidá 8,0 ml 2,5N n-butyllithia. Během přidávání dochází k exotermní reakci a teplota roztoku vzroste. Po 5 minutách se přidá roztok 7,24 g alfa-bromacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyrenu v 15 ml bezvodého tetrahydrofuranu a směs se 16 hodin vaří pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří, zbytek se vyjme chloroformem a roztok se postupně promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, 1N hydroxidem sodným a vodou. Po vysušení se pak rozpouštědlo odpaří.

P ř í p r a v a 8

3-s-Butylthio-1-metyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridon

Zbytek získaný podle příkladu 6 se rozpustí ve 30 ml dimethylacetalu N,N-dimethylformamidu a směs se 3 dny vaří pod zpětným chladičem. Nadbytek acetalu se odpaří, olejovitý zbytek se rozpustí ve 100 ml etanolu a k roztoku se přidá 8,0 g metylaminhydrochloridu. Směs se pod dusíkem 24 hodiny vaří pod zpětným chladičem. Zpracováním reakční směsi se získá 2,2 g 3-s-butylthio-1-metyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridonu ve formě viskózního netuhnoucího oleje.

Postupy detailně popsány ve shora uvedených příkladech se v souhlase se způsobem podle vynálezu připraví následující další sloučeniny.

P ř í k l a d 7

Alfa-(metallylthioacetyl)-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyren

12,0 g 2-bromacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyrenu se nechá za varu pod zpětným chladičem 16 hodin reagovat se sodnou solí připravenou z 1,9 g metoxidu sodného a 2,9 g metallylmerkaptanu v metanolu. Získá se alfa-(metallylthioacetyl)-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyren, jehož NMR spektrum obsahuje hlavní signály při 7,43, 6,83, 4,80 a 3,45 až 3,28 ppm.

P ř í p r a v a 9

3-Metallylthio-1-metyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridon

Produkt z příkladu 7 se nechá reagovat s metylaminem a cyklizuje se formylací, jak je popsáno výše. Získá se 1,28 g 3-metallylthio-1-metyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridonu o teplotě tání 86 až 88 °C.

P ř í k l a d 8

Alfa-(2-hydroxy-1-propylthio)acetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyren

12,0 g alfa-bromacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyrenu se nechá přes noc reagovat v metanolu za varu pod zpětným chladičem se sodnou solí připravenou z 3,05 g 1-merkpto-2-propanolu a 1,9 g metoxidu sodného. Získá se alfa-(2-hydroxy-1-propylthio)-acetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyren.

P ř í p r a v a 10

3-(2-Hydroxy-1-propylthio)-1-metyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridon

Cyklizací produktu z příkladu 8 postupem podle příkladu 7 se získá 1,0 g 3-(2-hydroxy-1-propylthio)-1-metyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridonu o teplotě tání 99 až 102 °C.

P ř í k l a d 9

Alfa-(1,1-dimetylpropylthio)acetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyren

7,24 g alfa-bromacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyrenu se nechá 4 hodiny reagovat v metanolu za varu pod zpětným chladičem se sodnou solí připravenou z 2,6 ml 2-metyl-2-butanthiolu a 1,08 g metoxidu sodného. Podle identifikace je produktem alfa-(1,1-dimetylpropylthio)acetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyren.

P ř í p r a v a 11

3-(1,1-Dimetylpropylthio)-1-metyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridon

Reakcí produktu z příkladu 9 s metylaminem a dimetylacetalem dimetylformamidu se získá 0,05 g 3-(1,1-dimetylpropylthio)-1-metyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridonu o teplotě tání 88 až 90 °C.

P ř í k l a d 10

Alfa-(2-hydroxyethylthio)acetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyren

24 g alfa-bromacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyrenu se nechá reagovat se solí připravenou z 5,2 g 2-merkaptoetanolu a 3,5 g metoxidu sodného v metanolu. Podle identifikace je produktem alfa-(2-hydroxyethylthio)acetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyren, jehož NMR spektrum obsahuje hlavní signály při 7,73, 7,47, 3,45 až 2,60, 3,72, 3,13 a 1,00 ppm.

P ř í p r a v a 12

3-(2-Hydroxyethylthio)-1-metyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridon

Reakcí produktu z příkladu 10 s metylaminem a diethylacetalem dimethylformamidu se získá 4,25 g 3-(2-hydroxyethylthio)-1-metyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridonu o teplotě tání 116 až 118 °C.

P ř í k l a d 11

Alfa-(3-metyl-2-butylthio)acetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyren

7,24 g alfa-bromacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyrenu se nechá v metanolu reagovat za varu pod zpětným chladičem se sodnou solí připravenou ze 2,6 ml 3-metyl-2-butylmerkaptanu a metoxidu sodného. Získá se alfa-(3-metyl-2-butylthio)acetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyren.

P ř í p r a v a 13

3-(3-Metyl-2-butylthio)-1-metyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridon

Produkt z příkladu 11 se nechá reagovat s metylaminem a dimethylacetalem dimethylformamidu za vzniku 3,01 g 3-(3-metyl-2-butylthio)-1-metyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridonu, identifikovaného za pomoci NMR spektra, které obsahuje charakteristické signály při 7,47, 6,88, 3,22, 3,07, 2,7 a 2,1 až 0,8 ppm.

P ř í k l a d 12

Alfa-allylthioacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyren

7,24 g alfa-bromacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyrenu se nechá 14 hodin reagovat v metanolu za varu pod zpětným chladičem se solí připravenou z 2,5 g allylmerkaptanu a 1,08 g metoxidu sodného. Podle provedené identifikace je produkt tvořen alfa-allylthioacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyrenem (hmotová spektroskopie - molekulární iont 325).

P ř í p r a v a 14

3-Allylthio-1-metyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridon

Produkt z příkladu 12 se nechá reagovat s metylaminem a pak s mravenčanem etylnatým a metoxidem sodným, za vzniku 0,6 g 3-allylthio-1-metyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridonu o teplotě tání 74 až 75 °C.

P ř í k l a d 13

Alfa-allylthioacetyl-beta-diethylaminostyren

21,0 g alfa-bromacetyl-beta-diethylaminostyrenu se nechá 20 hodin reagovat za varu pod zpětným chladičem se sodnou solí připravenou z 8,0 g 70% allylmerkaptanu a 3,8 g metoxidu sodného ve 200 ml metanolu. Získá se 20,5 g alfa-allylthioacetyl-beta-diethylaminostyrenu, identifikovaného NMR spektrem, které obsahuje výrazné signály při 7,63, 7,22, 5,2 až 4,75, 3,3 až 2,8 a 0,95 ppm.

P ř í p r a v a 15

3-Allylthio-1-metyl-5-fenyl-4(1H)-pyridon

5,0 g produktu z příkladu 13 se nechá reagovat s mravenčanem etylnatým a metoxidem sodným a pak s metylaminem, za vzniku 1,0 g 3-allylthio-1-metyl-5-fenyl-4(1H)-pyridonu o teplotě tání 136 až 138 °C.

P ř í k l a d 14

Alfa-isopropylthioacetyl-beta-diethylamino-4-chlor-3-trifluormethylstyren

7,95 g alfa-bromacetyl-beta-diethylamino-4-chlor-3-trifluormethylstyrenu se nechá 18 hodin reagovat za varu pod zpětným chladičem se solí připravenou z 2,0 g 2-propanthiolu a 8 ml 2,5N roztoku n-butyllithia v tetrahydrofuranu. Podle identifikace pomocí NMR spektra, které obsahuje výrazné signály při 7,70, 7,63 až 7,50, 3,4 až 2,8 a 1,55 až 0,9 ppm, je produkt tvořen alfa-isopropylthioacetyl-beta-diethylamino-4-chlor-3-trifluormethylstyrenem.

P ř í p r a v a 16

3-Isopropylthio-1-metyl-5-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridon

Produkt z příkladu 14 se nechá reagovat s dimethylacetalem dimethylformamidu a metylaminem za vzniku 1,9 g 3-isopropylthio-1-metyl-5-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridonu o teplotě tání 127 až 129 °C.

P ř í k l a d 15

Alfa-n-propylthioacetyl-beta-diethylamino-4-chlor-3-trifluormethylstyren

7,95 g alfa-bromacetyl-beta-diethylamino-4-chlor-3-trifluormethylstyrenu se nechá 24 hodiny reagovat za varu pod zpětným chladičem se solí připravenou z 2,0 g n-propanthiolu a 8 ml 2,5N roztoku n-butyllithia v tetrahydrofuranu. Získá se alfa-n-propylthioacetyl-beta-diethylamino-4-chlor-3-trifluormethylstyren, identifikovaný NMR spektrem, které obsahuje výrazné signály při 7,73, 7,7 až 7,4, 3,3 až 2,4 a 1,95 až 0,85 ppm.

P ř í p r a v a 17

3-(n-Propylthio)-1-metyl-5-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridon

Produkt z příkladu 15 se nechá reagovat s dimethylacetalem dimethylformamidu a methylaminhydrochloridem za vzniku 1,65 g 3-(n-propylthio)-1-metyl-5-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridonu o teplotě tání 128 až 130 °C.

P ř í k l a d 16

Alfa-isobutylthioacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyren

7,24 g alfa-bromacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyren se nechá 16 hodin reagovat za varu pod zpětným chladičem se solí připravenou z 2,0 g 2-metyl-1-propanthiolu a 8,0 ml 2,5N roztoku n-butyllithia v tetrahydrofuranu.

P ř í p r a v a 18

3-Isobutylthio-1-metyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridon

Produkt z příkladu 16 se nechá reagovat s diethylacetalem dimethylformamidu a potom s metylaminem za vzniku 3-isobutylthio-1-metyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridonu o teplotě tání 106 až 107 °C.

P ř í k l a d 17

Alfa-(terc.butylthioacetyl)-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyren

7,24 g alfa-bromacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyrenu se nechá 14,5 hodiny reagovat za varu pod zpětným chladičem se solí připravenou z 2,0 g 2-metyl-2-propanthiolu a 8 ml 2,5N roztoku n-butyllithia v tetrahydrofuranu. Podle identifikace pomocí NMR spektra, které obsahuje výrazné signály při 7,77 7,65 až 7,50, 3,22, 3,00, 1,2 a 1,0 ppm, je produkt tvořen 2-(terc.butylthioacetyl)-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyrenem.

P ř í p r a v a 19

3-Terc.butylthio-1-metyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridon

Produkt z příkladu 17 se nechá reagovat s dimethylacetalem dimethylformamidu a pak s metylaminem za vzniku 2,0 g 3-terc.butylthio-1-metyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridonu o teplotě tání 124 až 125 °C.

P ř í k l a d 18

Alfa-etylthioacetyl-beta-diethylamino-4-chlor-3-trifluormethylstyren

7,95 g alfa-bromacetyl-beta-diethylamino-4-chlor-3-trifluormethylstyrenu se nechá 16 hodin reagovat za varu pod zpětným chladičem se solí připravenou z 1,5 g etanthiolu a 8,8 ml 2,5N roztoku n-butyllithia v tetrahydrofuranu. Podle identifikace pomocí NMR spektra, které obsahuje výrazné signály při 7,73, 7,65 až 7,40, 3,4 až 2,35 a 1,45 až 0,9 ppm, je produkt tvořen alfa-etylthioacetyl-beta-diethylamino-4-chlor-3-trifluormethylstyrenem.

P ř í p r a v a 20

3-Etylthio-1-metyl-5-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridon

Produkt z příkladu 18 se nechá reagovat s dimethylacetalem dimethylformamidu a pak s metylaminem za vzniku 0,75 g 3-etylthio-1-metyl-5-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridonu o teplotě tání 115 až 116 °C.

P ř í k l a d 19

Alfa-(2,3-dihydroxy-1-propylthio)acetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyren

7,24 g alfa-bromacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyrenu se nechá za varu pod zpětným chladičem reagovat se solí připravenou z 2,6 g 2,3-dihydroxy-1-propanthiolu a metoxidu sodného v metanolu. Získá se alfa-(2,3-dihydroxy-1-propylthio)acetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyren.

P ř í p r a v a 21

3-(2,3-Dihydroxy-1-propylthio)-1-metyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridon

Produkt z příkladu 19 se nechá reagovat s dimethylacetalem dimethylformamidu a s metylaminem za vzniku 0,43 g 3-(2,3-dihydroxy-1-propylthio)-1-metyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridonu.

P ř í k l a d 20

Alfa-methylthioacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyren

7,4 g alfa-bromacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyrenu se nechá 26 hodin reagovat za varu pod zpětným chladičem se solí připravenou z 13 ml 1,6N n-butyllithia a nadbytku plynného metanthiolu v tetrahydrofuranu. Produkt byl identifikován NMR spektrem, které obsahuje signály při 7,70, 7,47, 3,2 až 2,7, 2,07 a 0,97 ppm.

P ř í p r a v a 22

3-Methylthio-1-metyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridon

Produkt z příkladu 20 se nechá reagovat s dimethylacetalem dimethylformamidu a pak s metylaminem za vzniku 2,15 g 3-methylthio-1-metyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridonu o teplotě tání 121 až 122 °C.

P ř í k l a d 21

Alfa-n-propylthioacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyren

7,24 g alfa-bromacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyrenu se nechá 16 hodin reagovat za varu pod zpětným chladičem se solí připravenou z 1,6 g 1-propanthiolu a 13 ml 1,6N roztoku n-butyllithia v tetrahydrofuranu. Podle identifikace za pomoci NMR spektra, obsahujícího signály při 7,72, 7,48, 3,3 až 2,35 a 1,75 až 0,8 ppm, je produkt tvořen alfa-n-propylthioacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyrenem.

P ř í p r a v a 23

3-n-Propylthio-1-metyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridon

Produkt z příkladu 21 se nechá reagovat s dimethylacetalem dimethylformamidu a metylaminem za vzniku 2,55 g 3-n-propylthio-1-metyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridonu o teplotě tání 101 až 102 °C.

P ř í k l a d 22

Alfa-isopropylthioacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyren

7,24 g alfa-bromacetyl-beta-dimethylamino-3-trifluormethylstyrenu se nechá 16 hodin reagovat za varu pod zpětným chladičem se solí připravenou z 1,6 g 2-propanthiolu a 8,8 ml 2,5N roztoku n-butyllithia v tetrahydrofuranu. NMR spektrum produktu, jímž je alfa-isopropylthioacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyren, obsahuje výrazné signály při 7,75, 7,6 až 7,3, 3,2 až 2,75 a 1,35 až 0,8 ppm.

P ř í p r a v a 24

3-Isopropylthio-1-metyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridon

Produkt z příkladu 22 se nechá reagovat s dimethylacetalem dimetylformamidu a s metylaminem za vzniku 2,1 g 3-isopropylthio-1-metyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridonu o teplotě tání 93 až 94 °C.

P ř í k l a d 23

Alfa-n-butylthioacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyren

7,24 g alfa-bromacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyrenu se nechá 16 hodin reagovat za varu pod zpětným chladičem se solí připravenou z 2,0 g 1-butanthiolu a 13 ml 1,6N roztoku n-butyllithia v tetrahydrofuranu. Podle identifikace za pomoci NMR spektra, které obsahuje výrazné signály při 7,71, 7,46, 3,03, 3,45 až 2,40 a 1,75 až 0,8 ppm, je produkt tvořen alfa-n-butylthioacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormethylstyrenem.

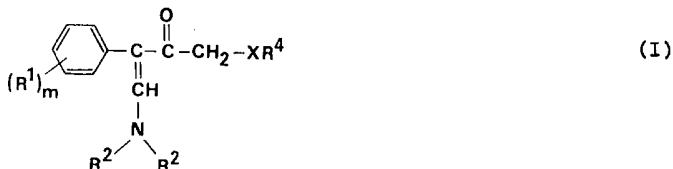
P ř í p r a v a 25

3-n-Butylthio-1-metyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridon

Produkt z příkladu 23 se nechá reagovat s dimethylacetalem dimetylformamidu a pak s metylaminem za vzniku 2,43 g 3-n-butylthio-1-metyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-4(1H)-pyridonu o teplotě tání 109 až 110 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby nových alfa-(substituovaný acetyl)-beta-aminostyrenů obecného vzorce I,



ve kterém

jednotlivé symboly R^1 nezávisle na sobě znamenají vždy atom halogenu nebo trifluormetylovou skupinu,

jednotlivé symboly R^2 znamenají nezávisle na sobě vždy alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo oba symboly R^2 společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, představují pyrrolidinoskupinu, piperidinoskupinu nebo morfolinoskupinu,

R^4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormetylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, monosubstituovanou nebo disubstituovanou hydroxylovou skupinou, nebo zbytek CH_2R^5 , kde R^5 představuje alkenylovou skupinu s 2 až 5 atomy uhlíku,

X znamená kyslík nebo síru a

$\underline{m}$ má hodnotu 0, 1 nebo 2,

vyznačující se tím, že se alfa-bromacetyl-beta-aminostyren obecného vzorce II,



ve kterém

R^1 , R^2 a $\underline{m}$ mají shora uvedený význam,

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III,



ve kterém

E znamená draslík, sodík, lithium nebo měď a

X a R^4 mají shora uvedený význam,

v inertním rozpouštědle.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako inertní rozpouštědlo použije éter nebo alkanol s 1 až 4 atomy uhlíku.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se sloučenina shora uvedeného obecného vzorce II, v němž jednotlivé obecné symboly mají význam jako v bodě 1, nechá reagovat se sloučeninou shora uvedeného obecného vzorce III, ve kterém E znamená sodík nebo lithium a X a R^4 mají význam jako v bodě 1.

4. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě od 0 °C do 100 °C.

5. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 4 k přípravě sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém X znamená síru a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodě 1, vyznačující se tím, že se sloučenina shora uvedeného obecného vzorce II, ve kterém jednotlivé symboly mají význam jako v bodě 1, nechá reagovat se sloučeninou shora uvedeného obecného vzorce III, ve kterém X znamená síru a E a R^4 mají význam jako v bodě 1.

6. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 5, k výrobě sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená 3-trifluormetylovou skupinu a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam, vyznačující se tím, že se sloučenina shora uvedeného obecného vzorce

II, ve kterém R^1 znamená 3-trifluormetylovou skupinu a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou shora uvedeného obecného vzorce III, ve kterém jednotlivé obecné symboly mají shora uvedený význam.

7. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 6 k výrobě alfa-(etylthioacetyl)-beta-diethylamino-3-trifluormetylstyrenu, vyznačující se tím, že se alfa-bromacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormetylstyren nechá reagovat s lithnou solí etanthiolu.

8. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 6 k výrobě alfa-n-propylthioacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormetylstyrenu, vyznačující se tím, že se alfa-bromacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormetylstyren nechá reagovat s lithnou solí 1-propanthiolu.

9. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 6 k výrobě alfa-isopropylthioacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormetylstyrenu, vyznačující se tím, že se alfa-bromacetyl-beta-diethylamino-3-trifluormetylstyren nechá reagovat s lithnou solí 2-propanthiolu.