



H U 0 0 0 2 2 1 6 0 0 B 1

(19) Országkód

HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR
SZABADALMI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: P 96 03527

(22) A bejelentés napja: 1996. 12. 19.

(30) Elsőbbségi adatok:

03637/95 1995. 12. 21. CH

(40) A közzététel napja: 1997. 09. 29.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2002. 11. 28.

(11) Lajstromszám:

221 600 B1

(51) Int. Cl.⁷

C 07 C 321/26

C 07 C 321/28

C 07 C 319/00

C 07 D 285/14

C 07 D 277/62

(72) Feltalálók:

Jau, Beat, Aesch (CH)

dr. Kunz, Walter, Oberwil (CH)

(73) Szabadalmaz:

Novartis AG, Bázél (CH)

(74) Képvisező:

dr. Parragh Gáborné, S. B. G. & K. Budapesti
Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

(54)

3-Amino-2-merkaptó-benzoészav-származékok és eljárások
ezek és a közttitermékek előállítására és a közttitermékek

KIVONAT

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek, ezek diszulfidjai és sói fontos közttitermékek (III) általános képletű, mikrobicid és növényimmunizáló hatású vegyületek előállításához.

Az (I) általános képletben

X jelentése fluoratom,

n értéke 0, 1, 2 vagy 3,

Z jelentése -CN, -CO-A vagy -CS-A csoport,

A jelentése például hidrogénatom, -OR₁, -SR₂ vagy

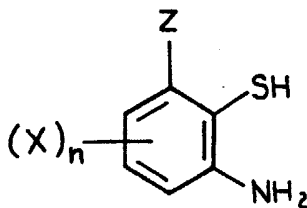
-N(R₃)R₄ csoport,

ahol

R₁-R₄ jelentése hidrogénatom; adott esetben helyettesített maximum 8 szénatomos nyílt láncú telített vagy telí-

tetlen szénhidrogéncsoport; adott esetben helyettesített maximum 10 szénatomos gyűrűs telített vagy telítetlen szénhidrogéncsoport; adott esetben helyettesített benzil- vagy fenetilcsoport; adott esetben helyettesített maximum 8 szénatomos alkanoilcsoport; adott esetben helyettesített benzoilcsoport; adott esetben helyettesített heterociklusos csoport.

A találmány tárgyát képezik a vegyületek előállítására irányuló eljárás és az ebben keletkező új közttitermékek és ezek előállítása is.



(I)

HU 221 600 B1

A találmány tárgyát (I) általános képletű vegyületek, ezek diszulfidjai és sói, az előállításukra irányuló eljárások és ezek (III) általános képletű, mikrobicid és növényimmunizáló hatású vegyületek előállításához való felhasználása képezi.

Az (I) és a (III) általános képletben

X jelentése fluoratom,

n értéke 0, 1, 2 vagy 3,

Z jelentése -CN, -CO-A vagy -CS-A csoport,

A jelentése hidrogénatom, -OR₁, -SR₂ vagy

-N(R₃)R₄ és ebben R₁, R₂ és R₃ hidrogénatom, adott

esetben 1-5 halogénatommal helyettesített 1-8 szén-

atomos alkilcsoport; 3-6 szénatomos cikloalkilcso-

port; 1-4 szénatomos alkoxi-, fenoxi-, benzil-oxi-,

1-4 szénatomos acil-oxi-, benzoil-oxi-, hidrox-, nit-

ro-, ciano-, 1-4 szénatomos alkanoil-, benzoil-, karbo-

xil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, benzil-oxi-kar-

bonil-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, 1-4 szén-

atomos dialkil-amino-, piridil-, pirimidinil-, imidazo-

lil-, tiazolil-, 1,2,4-tiadiazolil-, triazolil-, tienil-, fu-

ranil-, pirrolil-, morfolinil-, oxazolil-, kinolil-, izokino-

lil-, benzoxazolil-, kinoxalinil-, benzotiazolil-, benzimi-

dazolil-, indolil- vagy indolinilcsoport és az előbbi cso-

portoknak megfelelő, részben vagy teljesen hidro-

génezett gyűrűs csoport; adott esetben 1-5 halogén-

atommal helyettesített 3-6 szénatomos alkenilcsoport;

3-6 szénatomos alkinilcsoport; 3-6 szénatomos ciklo-

alkil-, 1-4 szénatomos alkanoilcsoport; fenil-, benzil-

vagy fenetilcsoport, ahol a fenilcsoportok adott esetben

1-3 halogénatommal, hidrox-, 1-4 szénatomos alkil-,

halo-(1-2 szénatomos)-alkil-, 1-2 szénatomos alkoxi-,

halo-(1-2 szénatomos)-alkoxi- vagy nitrocsoporthal he-

lyettesítettek; vagy adott esetben 1-3 azonos vagy kü-

lönöző helyettesítővel - amilyen a halogén, 1-2 szén-

atomos alkil-, halo-metil- vagy nitrocsoporthal - rendel-

kező naftil-, benzoil- vagy piridil-, pirimidinil-, imidazo-

lil-, tiazolil-, 1,2,4-tiadiazolil-, triazolil-, tienil-, fu-

ranil-, pirrolil-, morfolinil-, oxazolil-, kinolil-, izoki-

nolil-, benzoxazolil-, kinoxalinil-, benzotiazolil-, benzi-

midazolil-, indolil- vagy indolinilcsoport és az előbbi

csoportoknak megfelelő, részben vagy teljesen hidro-

génezett gyűrűs csoport,

R₄ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fe-

nil- vagy benzilcsoport vagy

R₃ és R₄ a hordozó nitrogénatommal 5 vagy 6 tagú,

1-2 heteroatomot (O, S és/vagy N) tartalmazó gyűrűt

képez, amely adott esetben 1-2 azonos vagy különbö-

ző helyettesítővel - amilyen a halogén, 1-3 szén-

atomos alkil- vagy 1-2 szénatomos alkoxi-karbonil-

csoport - rendelkezik.

A találmány szerinti vegyületek legalább egy bázis-

os csoportot tartalmaznak, így savaddíciós sókat ké-

pezhetnek. Ilyen sók előállíthatók például ásványi sa-

vakkal (például kénsavval, egy foszforsavval vagy egy

hidrogén-halogeniddel), szerves karbonsavakkal (pél-

dául ecetsavval, oxál-, malon-, malein-, fumar- vagy

ftálsavval), hidroxikarbonsavakkal (például aszkorbin-

savval, tej-, alma-, borkő- vagy citromsavval), benzoe-

savval vagy szerves szulfonsavakkal, például metán-

vagy p-toluolszulfonsavval.

Az -SH csoport vagy egy, a Z helyettesítőben egy savas csoport jelenléte következtében az (I) általános képletű vegyületek ezenkívül bázisokkal is képezhetnek sókat. Bázisokkal képezett megfelelő sók például a fém-sók (így egy alkálifém-mel vagy alkáliföldfém-mel képezett sók, például a nátrium-, kálium- vagy magnézium-sók), vagy az ammóniával, illetve egy szerves aminnal képezett sók; utóbbiak közül a morfolint, piperidint, pirrolidint, a mono-, di- vagy tri-(rövid szénláncú)-alkil-aminokat (amilyen az etil-, dietil-, trietil- vagy dimetil-propil-amin), mono-, di- vagy trihidrox-(rövid szénláncú)-alkil-aminokat (például a mono-, di- vagy trietanol-amint) említhetjük meg. Adott esetben ezenkívül megfelelő belső sók képezhetők.

Az alkilcsoportok egyenes vagy elágazó csoportok lehetnek, a szénatomok száma függvényében; ilyen például a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, szek-butil-, izobutil-, terc-butil-, szek-amil-, terc-amil-, 1-hexil- vagy 3-hexilcsoport.

Az alkenil- vagy alkinilcsoport, például butadienil-, hexatrienil- vagy 2-penten-4-inil-csoport lehet.

Az alkenilcsoport egyenes vagy elágazó láncú alkenilcsoportot jelent, amilyen például az allil-, metallil-, 1-metil-vinil- vagy but-2-en-1-il-csoport. Kitüntetettek a 3-4 szénatomos alkenilcsoportok.

Az alkinilcsoportok egyenes vagy elágazó csoportok lehetnek, a szénatomok száma függvényében; ilyen például a propargil-, but-1-in-1-il- vagy a but-1-in-3-il-csoport. Kitüntetett a propargilcsoport.

A halogén (halo- vagy Hal) jelentése fluor, klór, bróm vagy jód, előnyösen fluor, klór vagy bróm.

A halo-alkil-csoportok azonos vagy különböző halogénatomokat tartalmazhatnak, amilyen például a fluor-metil-, difluor-metil-, difluor-klór-metil-, trifluor-metil-, klór-etil-, diklór-metil-, triklór-metil-, 2,2,2-trifluor-etil-, 2-fluor-etil-, 2-klór-etil-, 2,2,2-triklór-etil- vagy 3,3,3-trifluor-propil-csoport.

Az alkoxics csoportok például metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, n-butil-oxi-, szek-butil-oxi-, izobutil-oxi-, terc-butil-oxi-csoportot jelentenek; előnyös a metoxi- és etoxics csoport.

A halo-alkoxi-csoport például difluor-metoxi-, trifluor-metoxi-, 2,2,2-trifluor-etoxi-, 1,1,2,2-tetrafluor-etoxi-, 2-fluor-etoxi-, 2-klór-etoxi- vagy 2,2-difluor-etoxi-csoport.

A cikloalkilcsoport ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport.

Az alkanoilcsoport egyenes vagy elágazó láncú. Például erre a formil-, acetyl-, propionil- vagy butirilcsoport.

A (III) általános képletű, mikrobicid és növényimmunizáló hatású vegyületek és az ezek előállítására irányuló eljárások ismertek, például az EPA 313 512 alapján. Az ott leírt eljárások azonban nem alkalmasak az üzemi méretű gyártásra, mivel számos reakciólépésből állnak (és ezek közül nem egy bonyolult), így a végtermelés nem kielégítő.

Szükség van tehát egy új, üzemi méretben előnyösebb eljárásra az ilyen vegyületek előállításához.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek új megközelítést jelentenek a (III) általános képletű

vegyületekhez, mint ezt az 1. reakcióvázlat bemutatja. A szintézisre az jellemző, hogy a prekursor könnyen hozzáférhető, a szokásos reagensek alkalmazhatók, és jó kitermelések érhetők el még abban az esetben is, ha a köztiterméket nem különítjük el. Ez az előállítási eljárás ugyancsak a találmány tárgyát képezi.

Az 1. reakcióvázlatban

X, n és Z jelentése az (I) általános képlettel kapcsolatban megadott, és

T jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, 3–6 szénatomos alkenil- vagy alkinil-, 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport vagy adott esetben 1–2 halogénatommal, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkil-, halo-(1–2 szénatomos)-alkil-, 1–2 szénatomos alkoxi-, halo-(1–2 szénatomos)-alkoxi- vagy nitrocsoporttal helyettesített fenil-, benzil- vagy fenetilcsoport.

Az (V) általános képletű prekursorok üzemi körülmények között előállíthatók vagy ismert módon – például a megfelelő nitrovegyületek redukciójával – elkészíthető vegyületek.

Az 1. reakcióvázlat szerinti egyes lépések a következők figyelembevételével hajthatók végre:

(1) SCN-T (például metil-izotiocianát/közömbös oldószer, adott esetben sav vagy bázis jelenlétében) vagy SCN-só

(2) oxidálószer, például SO_2Cl_2 vagy Br_2 vagy H_2SO_4 /bróm vagy Cl_2

(3) erős vizes bázis, például kálium-hidroxid-oldat, előnyösen közömbös atmoszférában.

Az (1), (2) és (3) reakciót például a következők szerint írják le:

– Org. Synth. Coll. Vol. III., p. 76;

– J. Het. Chem., vol. 17, p. 1325, 1980;

– US 5 374 737;

– Ukrain. Him. Zsurnal, vol. 22, p. 363, 1956 (Chem. Abstr. 22, 4358b, 1957);

(3a) diazotálás/ H_3PO_2 (Synth. Comm. Vol. 10, p. 167, 1980);

(4) diazotálás gyűrűzárással, például salétromossavval (HO–NO) vagy egy szervetlen vagy szerves nitrittel, például nátrium- vagy izoamil-nitrittel (például EPA 313 512);

(4a) például hidrazin/etanol vagy bázisos hidrolízis, vagy a (4) szerint (Synth. Comm. Vol. 10, p. 167, 1980);

(4b) például Zn/sav vagy Fe/sav (Heterocyclic Compounds, Vol. 7, p. 541-től) vagy H_2 /katalizátor;

(5) a –COOH csoport átalakítása Z csoporttá, ahol Z jelentése az (I) általános képlettel kapcsolatban megadott, ismert módon – amint ezt a 3. reakcióvázlatban bemutatjuk – hajtható végre.

Kitüntetett (I) általános képletű vegyületek azok, amelyek a következő helyettesítőket tartalmazzák:

X fluor,

n 0 vagy 1,

Z –CN vagy –CO–A

A –OR₁ vagy –SR₂ és

R₁ és R₂ jelentése hidrogénatom, adott esetben 1–3 halogénatommal helyettesített 1–6 szénatomos alkilcsoport; 3–6 szénatomos cikloalkil-, 1–2 szénatomos alkoxicsop-

tesített 3–4 szénatomos alkenilcsoport; 3–4 szénatomos alkinilcsoport; fenil-, benzil- vagy fenetilcsoport, ahol a fenilcsoportok adott esetben 1–2 halogénatommal, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkil-, halo-(1–2 szénatomos)-alkil-, 1–2 szénatomos alkoxi-, halo-(1–2 szénatomos)-alkoxi- vagy nitrocsoporttal helyettesítettek.

Egy másik eljárással az (I) általános képletű vegyületek a 2. reakcióvázlat szerint állíthatók elő, a megfelelő (VI) általános képletű benzoditiazólium-sókon vagy (VII) általános képletű hidroxil-benzo-ditiazolokon keresztül (Houben–Weyl E8d, Heteroarene (s), Part 4, p. 2.-től és p. 59.-től).

(a) kén-halogenid, például S_2Cl_2 vagy SCl_2 (ahol az (V) általános képletű anilinszármazékot előnyösen a megfelelő hidrokloriddá alakítjuk) közömbös oldószerben, például ecetsavban, 0–120 °C-on (J. Org. Chem. 30, p. 2763, 1965; J. Het. Chem. 3, 518 és 5, 1149)

(b1) H_2O vagy $\text{H}_2\text{O}/\text{NaOAc}$ (0–50 °C) (Him. Het. Szod. 9, p. 1205, 1979; Synth. Comm. 23, p. 263)

(b2) $\text{H}_2\text{O}/20$ –100 °C adott esetben bázissal, amilyen a nátrium-hidrogén-karbonát, nátrium-karbonát vagy híg alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxid vagy -oxid-oldat (JACS 68, p. 1594, 1946)

(c) kén-dihalogenid (például SCl_2), tionil-halogenid (SPCl_2) –20–100 °C-on (J. Het. Chem. 3, 518)

(d) S/O/L₂, ahol L kilépőcsoportot (például halogént, imidazol-1'-il- vagy 1,2,4-triazol-1-il-csoportot) jelent, például tionil-diimidazol vagy SOCl_2 –30–100 °C-on közömbös oldószerben (J. Org. Chem. 30, p. 2763, 1965).

A (VI) és (VII) általános képletű benzo-ditiazólium-sók elkülönítés nélkül, megfelelő körülmények között in situ tovább reagáltathatók (J. Chem. Soc. p. 2250, 1970; Houben–Weyl E8d, Heteroarene (s), Part 4, p. 59.-től, különösen p. 93.-tól) a (III) vagy (IIIa) általános képletű benzotiadiazolok keletkezése közben.

(a) klórozószer, például SOCl_2 vagy COCl_2

(b) M-A (III), ahol M jelentése hidrogén, Li, Na, K, 1/2 Mg vagy egy kvaterner ammóniumion és A jelentése az (I) általános képlettel kapcsolatban megadott

(c) tionozószer, például foszfor-pentaszulfid vagy 4-metoxi-fenil-tiofoszfonsav-cikloditioanhidrid („Lawesson-reagens”)

(d) NH_3

(e) dehidrálszer, például SOCl_2 vagy COCl_2

(f) redukció például katalizátorral és hidrogénnel vagy egy komplex hidriddel, amilyen például a $\text{LiAlH}_2/\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3/2$.

Az említett reakciókat ismert módon végezzük, például megfelelő oldószer, hígítószer vagy ezek elegyei távollétében, vagy rendszerint jelenlétében. A reakciót szükség szerint hűtés mellett, szobahőmérsékleten vagy melegítés közben hajtjuk végre, például a körülbelül –80 °C – a reakcióelegy forráspontja hőmérséklet-tartományban (előnyösen körülbelül –20 °C – körülbelül +170 °C között) és szükség esetén zárt edényben, nyomás alatt, közömbös gázatmoszférában és/vagy vízmentes körülmények között.

A diazotálást – azaz egy primer amin salétromsavval, vagy egy szervetlen vagy szerves nitrittel való rea-

gáztatását – előnyösen a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $+30\text{ }^{\circ}\text{C}$ tartományban végezzük.

Kilépőcsoportok például a következők: fluor, klór, bróm, jód, 1–6 szénatomos alkil-tio-(például metil-, etil- vagy propil-tio-), 1–6 szénatomos alkanoil-oxi-(például acetoxi-), halo-(1–6 szénatomos)-alkánszulfonil-oxi-(például metán-, etán- vagy trifluor-metánszulfonil-oxi-), adott esetben helyettesített fenil-szulfonil-oxi-(például benzol- vagy p-toluolszulfonil-oxi-), imidazolil-, triazolil-, hidroxicsoport vagy a víz, előnyösen a klór, bróm, jód és a p-toluolszulfonil-oxi-csoport.

Megfelelő bázisok például a következők: alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidok, -hidridek, -amidok, -alkanolátok, -karbonátok; dialkil-amidok vagy alkil-szilil-amidok; alkil-aminok, alkilén-diaminok, adott esetben N-alkilezett, adott esetben telített cikloalkil-aminok; bázisos heterociklusos vegyületek; ammónium-hidroxidok és karbociklusos aminok.

Példaként a következőket nevezhetjük meg: nátrium-hidroxid, -hidrid, -amid, -metanolát vagy -karbonát; kálium-terc-butanolát és -karbonát; lítium-diizopropil-amid; kálium-bisz(trimetil-szilil)-amid; kalcium-hidrid; trietil-amin, trietilén-diamin, ciklohexil-amin, N-ciklohexil-N,N-dimetil-amin; N,N-dietil-anilin, piridin, 4-(N,N-dimetil-amino)-piridin, N-metil-morfolin, benzil-trimetil-ammónium-hidroxid, N-metil-morfolin, benzil-trimetil-ammónium-hidroxid és 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-5-én (DBU).

A reagenseket közvetlenül összehozhatjuk, azaz oldószer vagy hígítószer hozzáadása nélkül, például olvadáskor. Rendszerint azonban előnyös egy közömbös oldószer vagy hígítószer, vagy ezek elegyei hozzáadása. Az ilyen oldószerre vagy hígítószerre példa

- aromás, alifás vagy aliciklusos szénhidrogének és halogénezett szénhidrogének, például benzol, toluol, xilol, klór-benzol, bróm-benzol, petroléter, hexán, ciklohexán, metilén-klorid, kloroform, diklór-etán vagy triklór-etán, – éterek, például dietil-éter, terc-butil-metil-éter, tetrahidrofuran vagy dioxán,
- ketonok, például aceton vagy metil-etil-ketonok,
- alkoholok, például metanol, etanol, propanol, butanol, etilén-glikol vagy glicerin,
- észterek, például etil-acetát vagy butil-acetát,
- amidok, például N,N-dimetil-formamid, N,N-dimetil-acetamid, N-metil-pirrolidon vagy hexametil-foszforsav-triamid,
- nitrilek, például acetonitril, és
- szulfoxidok, például dimetil-szulfoxid.

Feleslegben vett bázisok, például a trietil-amin, piridin, N-metil-pirrolidon vagy az N,N-dietil-anilin ugyancsak alkalmazhatók oldószerként vagy hígítószerként. A reakció végrehajtható fázisátviteli katalízis keretében is, szerves oldószerben, például metilén-kloridban vagy toluolban, vizes lúgoldat – például nátrium-hidroxid-oldat – jelenlétében. Fázisátvivő katalizátorként például tetrabutil-ammónium-hidrogén-szulfát alkalmazható.

A jellegzetes reakciókörülmények a példákban ismerhetők meg.

A találmány tárgyát képezik továbbá a következő előállítási eljárások, amelyekben az (1)–(6) pontban

említett képletek esetében a helyettesítők jelentése az 1. reakcióvázlat szerinti.

- (1) Eljárás (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet egy erős bázis vizes oldatával reagáltatunk, és a kapott (Ia) általános képletű vegyületet vagy sóját tovább reagáltatjuk (I) általános képletű vegyületek előállítására.
- (2) Eljárás (Ia) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet egy erős bázis – különösen kálium-hidroxid vagy nátrium-hidroxid – vizes oldatával reagáltatunk $120\text{--}150\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten $1\text{--}5\text{ bar}$ ($1\text{ bar}=10^5\text{ Pa}$) nyomáson.
- (3) Eljárás (III) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet egy (Ia) általános képletű vegyület vagy sója előállítására egy erős vizes bázissal reagáltatunk és ezt a) salétromossavval, vagy egy szerves vagy szervetlen nitrittel végzett diazotálással egy (IIIa) általános képletű vegyületté és ez utóbbit egy (III) általános képletű vegyületté alakítjuk át, vagy ii) egy (I) általános képletű vegyületté alakítjuk át, és ez utóbbit salétromossavval vagy egy szerves vagy szervetlen nitrittel végzett diazotálással egy (III) általános képletű vegyületté alakítjuk át.
- (4) Eljárás (IIIa) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet egy (Ia) általános képletű vegyület vagy sója előállítására egy erős vizes bázissal reagáltatunk, és ezt közvetlenül, elkülönítés nélkül salétromossavval, vagy egy szerves vagy szervetlen nitrittel végzett diazotálással egy (IIIa) általános képletű vegyületté alakítjuk át, mimellett az első reakciólépést kálium-hidroxid-oldatban $120\text{--}170\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten $1\text{--}5\text{ bar}$ nyomáson végezzük és a diazotálást különösen nátrium-nitrittel végezzük.
- (5) Eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (VI) általános képletű vegyületet semleges vagy bázisos körülmények között hidrolizálunk.
- (6) Eljárás (II) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (V) általános képletű vegyületet SCN-T-vel vagy egy SCN-sóval reagáltatunk oldószerben, adott esetben sav vagy bázis jelenlétében, és az így kapott (IV) általános képletű vegyületet oxidálószerrel (ilyen például a SO_2Cl_2 , Br_2 , H_2SO_4 /bróm vagy Cl_2) reagáltatjuk.

Az első reakciólépésben előnyösen egy 1–6 szénatomos alkil-izotiocianátot alkalmazunk; megfelelő oldószerek például a vízmentes karbonsavak (például a hangyasav vagy az ecetsav); alkoholok (például az etanol és az izopropanol); ketonok, éterek és halogénezett szénhidrogének.

A két reakciólépést különösen előnyösen azonos oldószerben – például ecetsavban – hajtjuk végre, a (IV) általános képletű vegyület elkülönítése nélkül.

A találmány tárgyát képezik továbbá a (II) és (IV) általános képletű köztitermékek vagy sóik, amelyekben X jelentése fluoratom,

n értéke 0, 1, 2 vagy 3,

T jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, 3–6 szénatomos alkenil- vagy alkinil-, 3–6 szénatomos cikloalkil-, vagy adott esetben 1–2 halogénatommal, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkil-, halo-(1–2 szénatomos)- alkil-, 1–2 szénatomos alkoxi-, halo-(1–2 szénatomos)-alkoxi- vagy nitrocsoporttal helyettesített fenil-, benzil- vagy fenetilcsoport,

Z jelentése –CN, –CO–A vagy –CS–A csoport,

A jelentése hidrogénatom, –OR₁, –SR₂ vagy –N(R₃)R₄ csoport, ahol

R₁–R₄ jelentése az 1. igénypont szerinti (I) általános képletre megadott,

kivéve

– az olyan (II) és (IV) általános képletű vegyületeket, amelyekben Z jelentése –COOC₂H₅, n=0 és T jelentése hidrogénatom (ezeket már leírták, l. Ukrain. Him. Zsur. Vol. 22, p. 363, 1956 és Chem. Abstr. 22, p. 4358b, 1957).

Preparatív példák

1. példa

3-Amino-2-merkaptobenzoésav (Ia1)

28,9 g (85%-os) kálium-hidroxidot 38 ml vízben oldunk és csepegtetve, nitrogénatmoszférában 20 perc alatt keverés és jéggel való hűtés közben – úgy, hogy a belső hőmérséklet ne emelkedjék 25 °C fölé – hozzáadjuk 3,5 g 2-amino-benzotiazol-7-karbonsav-metil-észter 38 ml dioxánnal elkészített oldatához. A keveréket ezután 140 °C fűrdőhőmérsékleten visszafolyatódó hűtő alatt forraljuk, a reakció vége felé a belső hőmérsékletet 170 °C-ra emeljük és a dioxánt leszállóhűtő segítségével desztilláljuk. A keveréket 0 °C-ra hűtjük, nitrogénatmoszférában szűrjük, és a maradékot 30 ml jeges vízzel öblítjük át. A szűrletből pH 5,5-re való savanyítás, erőteljes hűtés és maximum 0 °C-on végzett keverés, 8:2 etil-acetát:tetrahidrofuran eleggyel végzett extrahálás és tömény NaCl-oldattal való mosás segítségével különíthető el a cím szerinti vegyület. A diszulfidképződés veszélye miatt a szűrletben lévő káliumsót (kálium-3-amino-2-merkaptobenzoát) előnyösen közvetlenül tovább reagáltatjuk.

2. példa

Benzo-1,2,3-tiadiazol-7-karbonsav

A 17,6 mmol 2-amino-benzotiazol-7-karbonsav-metil-észter előbbi hidrolíziséből származó kálium-3-amino-2-merkaptobenzoát szűrt vizes oldatát 31,6 ml cc. kénsav hozzáadásával (nitrogénatmoszférában, maximum 0 °C-on) megsavanyítjuk, alapos hűtés és erőteljes keverés közben. A felszín alá csepegtetve maximum 10 °C-on hozzáadjuk 1,28 g (18,6 mmol) nátrium-nitrit 3,4 ml vízzel képezett oldatát, majd a keveréket 4 órán át keverjük, miközben a hőmérsékletet hagyjuk körülbelül 25 °C-ra emelkedni. A képződött csapadékot szűrjük, jeges vízzel mossuk, tetrahidrofuranban felvesszük, és aktív szénrel való kezelés után kevés szilikagélén szűrjük át. A szűrlet bepárlása után 2,64 g (a két lépésre számítva 88%) 232–233 °C olvadáspontú

nyers, cím szerinti vegyületet kapunk. A HPLC-elemzés legalább 83% cím szerinti vegyülettartalmat mutat; körülbelül 8–17% izomer benzo-1,2,3-tiadiazol-7-karbonsav van jelen. Dioxánból végzett átkristályosítással a tiszta cím szerinti vegyületet kapjuk; olvadáspont 239–240 °C.

3. példa

Benzo-1,2,3-tiadiazol-7-karbonsav-klorid

290 g benzo-1,2,3-tiadiazol-7-karbonsavat 1,6 liter toluolban szuszpendálunk. Hozzáadjuk 3,5 ml dimetilformamidot és 129 ml tionil-kloridot, és az elegyet 80–90 °C-on keverjük, miközben a gázfeszabadulás előrehaladásával a szuszpenzió oldattá alakul át. A reakció befejeződésekor az oldatot lehűtjük és kevés Hyflón szűrjük át. A maradékot toluollal öblítjük át és a szűrletet bepároljuk. 297 g (93%) nyers savkloridot kapunk, amely közvetlenül tovább reagáltatható.

4. példa

Benzo-1,2,3-tiadiazol-7-tiokarbonsav-S-metil-észter

60,7 g (1,26 mol) metil-merkaptánt 1450 ml metilén-kloridban oldunk és ehhez 0 °C-on hozzáadjuk 210 ml trietil-amint és 2,1 g 4-dimetil-amino-piridint. Csepegtetve, hűtés közben, 0–5 °C-on hozzáadjuk 250,1 g (1,26 mol) előbbi savkloridot 1,2 liter metilén-kloridban oldva és az elegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Jeges vizet adunk hozzá, a vizes fázist metilén-kloriddal extraháljuk, és az egyesített szerves kivonatokat vízzel mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szilikagélén szűrjük és bepároljuk. 236 g (89%) benzo-1,2,3-tiadiazol-7-tiokarbonsav-S-metil-észter marad vissza; olvadáspont 132–134 °C.

5. példa

3-Amino-benzoésav-metil-észter

500 ml metanolt –5 °C-ra hűtünk és csepegtetve, keverés közben hozzáadjuk 130 ml (1,78 mol) tionil-kloridot, majd a keveréket 0 °C-on 15 percen át alaposan keverjük. Ugyanezen a hőmérsékleten 70 g (0,5 mol) szilárd 3-amino-benzoésavat adagolunk, az elegyet 15 percen át keverjük és felmelegítjük, majd a képződött oldatot egy éjjelen át 70 °C-on tartjuk. Bepároljuk, a maradékhoz etil-acetátot és jeges vizet adunk és a pH-t telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat hozzáadásával 7,5-re állítjuk be. A terméket etil-acetáttal extraháljuk, a kivonatokat vízzel mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. 69,8 g (92,2%) tiszta metil-észtert kapunk, olaj alakjában, amely állás közben kristályosodik. Olvadáspont 37–38 °C.

6. példa

3-Tiokarbamido-benzoésav-metil-észter

11,3 g 3-amino-benzoésav-metil-észtert 75 ml klórbenzolban oldunk és az oldatot beadagoljuk egy reakcióedénybe. Csepegtetve, –5–0 °C között 15 perc alatt hozzáadjuk 2,07 ml cc. (96%) kénsavat és 5 percen át folytatjuk a keverést. Ezután részletekben maximum 0 °C-on hozzáadjuk 6,8 g nátrium-tiocianátot és az ele-

gyet további 15 percen át keverjük. 0,2 ml 15-korona-5-étert adagolunk, az elegyet 100 °C fürdőhőmérsékleten 10 órán át keverjük és lehűtjük. A képződött csapadékot szűrjük és háromszor mossuk vízzel. 13,5 g (85,9%) cím szerinti vegyületet kapunk; olvadáspont 171–172 °C.

7. példa

2-Amino-benzotiazol-7-karbonsav-metil-észter

8,4 g 3-tiokarbamido-benzoesav-metil-észtert 120 ml klór-benzolban szuszpendálunk. 0 °C-on 2,2 ml – 30 ml klór-benzolban – adunk hozzá, 1 óra alatt, maximálisan alapos keverés mellett, majd a keverést a szobahőmérséklet eléréseig folytatjuk. 4 órán át 70 °C-on tartjuk az elegyet, majd lehűtjük, kevés dietil-étert adunk hozzá és a csapadékot kiszűrjük. Alaposan összekeverjük 70 ml vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, ismét kiszűrjük és vízzel mossuk. 7,7 g (88%) nyers-terméket kapunk; olvadáspont 231–232 °C. A HPLC-elemzés több, mint 83% tiszta cím szerinti vegyület jelenlétére mutat 8–18% izomer 2-amino-benzotiazol-5-karbonsav-metil-észter mellett. A terméket etil-acetátban szuszpendáljuk, a szuszpenziót rövid időn át 70 °C-on tartjuk, lehűtjük 30 °C-ra és szűrjük. A tiszta cím szerinti vegyületet kapjuk; olvadáspont 250 °C-nál magasabb.

Ha a reakciót klór-benzol helyett ecetsavban végezzük, a nem kívánt 2-amino-benzotiazol-5-karbonsav-metil-észter mennyisége csak körülbelül 5%.

8. példa

Benzo-1,2,3-tiadiazol-7-karbonsav közvetlen előállítás a 2-amino-benzotiazol-5-karbonsav-metil-észterből

1,3 kg 2-amino-benzotiazol-7-karbonsav-metil-észtert 4 órán át 120 °C/1–2 bar körülmények között 3,5 kg 50%-os KOH-ban tartunk, majd a keveréket 0–5 °C-on vizes sósavval semlegesítjük. Ehhez az oldathoz 0–10 °C-on 40%-os vizes nátrium-nitrit-oldatot adagolunk, a kicsapódó terméket kiszűrjük, mossuk és szárítjuk. 1,03 kg benzo-1,2,3-tiadiazol-7-karbonsavat kapunk; olvadáspont 230–233 °C (a 2 lépés elméleti ki-termelésének 91%-a).

9. példa

Benzo-1,2,3-tiadiazol-7-karbonsav közvetlen előállítás a 2-metil-amino-benzotiazol-7-karbonsavból

150 g 2-metil-amino-benzotiazol-7-karbonsavat (92,7%) 596 g 47%-os KOH-ban szuszpendálunk és a szuszpenziót autoklávban 155 °C/1,7–1,8 bar nyomáson tartjuk 12 órán át, majd 20–25 °C-on végzett szűréssel derítjük. A szűrletet csepegtetve hozzáadjuk 635 g 37%-os sósavhoz és 50 ml metanolt adagolunk. A szuszpenzióhoz csepegtetve –10––5 °C-on 200 g 30%-os vizes nátrium-nitrit-oldatot adunk és az elegyet –5–0 °C-on 2 órán át tartjuk, hogy a reakció teljesen végbemenjen. Szívattással végzett szűréssel és vízzel való mosással 112 g cím szerinti nyers-terméket kapunk; olvadáspont 260–260 °C. A HPLC-elemzés 90–93% tiszta cím szerinti vegyület jelenlétére mutat.

10. példa

A 3-amino-2-merkaptobenzo-sav előállítása

1,3 g 2-amino-7-metoxi-karbonil-benzoesav-metil-észtert hozzáadunk 3,4 g 50%-os kálium-hidroxid-oldathoz, nitrogénatmoszférában, keverés közben és a keveréket 120 °C-on 12 órán át bombacsőben tartjuk. Lehűtjük; további 1,3 g 50%-os kálium-hidroxid-oldatot adunk hozzá nitrogénatmoszférában és a keveréket további 4 órán át 150 °C-on tartjuk. Ezután lehűtjük és csepegtetve, közömbös atmoszférában 0 °C-on híg kénsavoldathoz adjuk, amíg pH 5,5 értéket érünk el. A képződött csapadékot kiszűrjük és jeges vízzel mossuk. Nagyvákuumban való szárítás után a cím szerinti vegyületet kapjuk – olvadáspont 255–258 °C –, amely a tömegspektrum-adatai alapján a megfelelő diszulfid nyomait tartalmazza.

11. példa

A 3-(N'-metil-tio-karbamido)-benzo-sav előállítása

279,6 g 3-amino-benzoesav, 164,1 g metil-izotiocianát és 1000 g 100%-os ecetsav keverékét 80–85 °C-ra melegítjük. A hőmérséklet 20 perc alatt további melegítés nélkül 95–100 °C-ra emelkedik és tiszta oldat képződik, amelyből a termék lassan kristályosodik ki. A szuszpenziót 2 órán át 90–100 °C-on tartjuk, majd 15–20 °C-ra hűtjük, szívattással szűrjük és a szűrőn maradt anyagot ecetsavval mossuk. 404 g cím szerinti, 99,5% tisztaságú terméket kapunk; olvadáspont 190–191 °C, bomlás közben. Kitermelés az elméleti 95,7%-a.

30 12. példa

A 2-metil-amino-benzotiazol-7-karbonsav előállítása

163 g bróm oldatát 50 g 100%-os ecetsavban csepegtetve, 2 óra alatt, 45–50 °C-on hozzáadjuk egy szuszpenzióhoz, amely 212 g 3-(N'-metil-tioureido)-benzo-savat és 500 g 100%-os ecetsavat tartalmaz. A keveréket 2,5 óra alatt 90–100 °C-ra melegítjük fel és további 2 órán át hagyjuk reagálni, amíg a gázfelszabadulás be nem fejeződik. Csökkentett nyomáson 80–85 °C-on további 150 g ecetsavat desztillálunk, majd 200 g vizet adagolunk és a keverék pH-ját 30%-os nátrium-hidroxid-oldat csepegtetve való hozzáadásával 2-re állítjuk be. Szívattásos szűrés (70–80 °C-on) és vízzel való mosás után 179,2 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 330 °C fölötti. A HPLC-elemzés arra mutat, hogy 94,6% cím szerinti vegyület van jelen 3–4% izomer 2-metil-amino-benzotiazol-5-karbonsav mellett. Kitermelés az elméleti 81,5%-a.

13. példa

A 2-metil-amino-benzotiazol-7-karbonsav előállítása a köztitermék elkülönítése nélkül (egyedényes reakció)

70 g 3-amino-benzoesavat 250 g 100%-os ecetsavban szuszpendálunk, és ehhez csepegtetve, 75–80 °C-on 50 perc alatt hozzáadjuk 39,2 g metil-izotiocianát 50 g 100%-os ecetsavval elkészített oldatát. Átmenetileg oldat képződik, amelyből lassan, kristályos alakban kiválik a 3-(N'-metil-tioureido)-benzo-sav. A reakcióelegyet a reakció teljes lefolyása érdekében 2 órán át állni hagyjuk, majd 50 °C-ra hűtjük és csepegtetve, 2 óra alatt 45–50 °C-on hozzáadjuk 81,5 g

bróm 50 g 100%-os ecetsavval képezett oldatát. A keveréket 2 óra alatt 90–100 °C-ra melegítjük és 2 órán át állni hagyjuk a reakció teljes lefolyása érdekében, amelyet a gázfejlődés megszűnése jelez. Csökkentett nyomáson 75–80 °C-on 160 g ecetsavat desztillálunk, a maradékhoz 200 g vizet adunk és csepegtetve 67 g 30%-os nátrium-hidroxid-oldatot adagolunk. A keveréket 75–80 °C-on szivattal szűrjük és a maradékot vízzel mossuk. 73 g terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 330° feletti. A HPLC-elemzés arra mutat, hogy a cím szerinti vegyület 97% mennyiségben van jelen 0,7% izomer 2-metil-amino-benzotiazol-5-karbonsav mellett. Kitermelés az elméleti 68%-a.

14. példa

3-Amino-2-merkaptobenzoészav-metil-észter

1 g benzo-1,2,3-tiadiazol-7-karbonsav-metil-észtert 40 ml dioxánban oldunk és az oldatot 0,5 g (5%-os) paládium/szén fölött 160°-on hidrogénezzük 150 bar kiindulási nyomás mellett. Miután a kiindulási anyag teljesen átalakult, a katalizátort szűrjük, dioxánnal átöblítjük, a szűrletet bepároljuk – kerülve a levegővel való érintkezést – és a maradékot szilikagélén tisztítjuk (hexán:etil-acetát 6:4). Ezzel az eljárással 174–175 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapunk.

A következő táblázatokban felsorolt vegyületeket a példákban leírtakhoz hasonlóan állíthatjuk elő.

1. táblázat
(I) általános képletű vegyületek

A vegyület száma	(X) _n	Z	Fizikai adat/olvadáspont
1.1	4-F	-COOCH ₃	
1.2	5-F	-COOCH ₃	
1.3	6-F	-COOCH ₃	125–127 °C (diszulfid)
1.4	4,6-di-F	-COOCH ₃	
1.5	4,5-di-F	-COOCH ₃	
1.6	5,6-di-F	-COOCH ₃	
1.7	4,5,6-tri-F	-COOCH ₃	
1.8	H	-COOCH ₃	174–175 °C
1.9	H	-COOCH ₂ H ₅	
1.10	H	-COOC ₃ H ₇ -n	
1.11	H	-COOC ₃ H ₇ -i	
1.12	H	-COOC ₆ H ₁₃ -n	
1.13	4-F	-COOC ₂ H ₅	
1.14	6-F	-COOC ₂ H ₅	
1.15	5-F	-COOC ₂ H ₅	
1.16	H	-COSCH ₃	
1.17	H	-CN	
1.18	H	-COOH	255–258 °C
1.19	4-F	-COOH	
1.20	5-F	-COOH	
1.21	6-F	-COOH	
1.22	4,6-di-F	-COOH	
1.23	4,5,6-tri-F	-COOH	
1.24	5-F	-CN	
1.25	H	COO-K ⁺	

2. táblázat
(II) általános képletű vegyületek

A vegyület száma	(X) _n	Z	T	Fizikai adat/olvadáspont
2.1	4-F	-COOCH ₃	H	263–264 °C
2.2	5-F	-COOCH ₃	H	
2.3	6-F	-COOCH ₃	H	
2.4	4,6-di-F	-COOCH ₃	H	
2.5	4,5-di-F	-COOCH ₃	H	
2.6	5,6-di-F	-COOCH ₃	H	
2.7	4,5,6-tri-F	-COOCH ₃	H	
2.8	H	-COOCH ₃	H	>250 °C
2.9	H	-COOC ₂ H ₅	CH ₃	
2.10	H	-COOC ₃ H ₇ -n	terc-butil	
2.11	H	-COOC ₃ H ₇ -i	H	
2.12	H	-COOC ₆ H ₁₃ -n	H	
2.13	4-F	-COOC ₂ H ₅	H	
2.14	6-F	-COOC ₂ H ₅	H	
2.15	5-F	-COOC ₂ H ₅	H	
2.16	H	-COSCH ₃	H	
2.17	4-F	-COSCH ₃	H	
2.18	H	-COOH	-CH ₃	>330 °C
2.19	H	-COOH	C ₂ H ₅	
2.20	H	-COOH	i-propil	
2.21	6-F	-COOH	CH ₃	
2.22	H	-COOH	benzil	
2.23	4,5,6-tri-F	-COOH	H	
2.24	5-F	-CN	H	
2.25	H	-CN	H	

3. táblázat
(III) általános képletű vegyületek

A vegyület száma	(X) _n	Z	Fizikai adat/olvadáspont
3.1	4-F	-COOCH ₃	133–134 °C
3.2	5-F	-COOCH ₃	
3.3	6-F	-COOCH ₃	122–125 °C
3.4	4,6-di-F	-COOCH ₃	
3.5	4,5-di-F	-COOCH ₃	
3.6	5,6-di-F	-COOCH ₃	
3.7	4,5,6-tri-F	-COOCH ₃	
3.8	H	-COOCH ₃	
3.9	H	-COOC ₂ H ₅	
3.10	H	-COOC ₃ H ₇ -n	
3.11	H	-COOC ₃ H ₇ -i	
3.12	H	-COOC ₆ H ₁₃ -n	
3.13	4-F	-COOC ₂ H ₅	
3.14	6-F	-COOC ₂ H ₅	
3.15	5-F	-COOC ₂ H ₅	

3. táblázat (folytatás)

A vegyület száma	(X) _n	Z	Fizikai adat/olvadáspont
3.16	H	-COSCH ₃	131–132 °C
3.17	4-F	-COSCH ₃	138–140 °C
3.18	H	-COOH	232–233 °C
3.19	4-F	-COOH	224–226 °C
3.20	5-F	-COOH	232–235 °C
3.21	6-F	-COOH	222–223 °C
3.22	4,6-di-F	-COOH	
3.23	4,5,6-tri-F	-COOH	
3.24	5-F	-CN	
3.25	4-F	-CO-Cl	75–78 °C

4. táblázat
(IV) általános képletű vegyületek

A vegyület száma	(X) _n	Z	T	Fizikai adat/olvadáspont
4.1	4-F	-COOCH ₃	H	163–165 °C
4.2	5-F	-COOCH ₃	H	
4.3	6-F	-COOCH ₃	H	
4.4	4,6-di-F	-COOCH ₃	H	
4.5	4,5-di-F	-COOCH ₃	H	
4.6	5,6-di-F	-COOCH ₃	H	
4.7	4,5,6-tri-F	-COOCH ₃	H	
4.8	H	-COOCH ₃	H	171–172 °C
4.9	H	-COOC ₂ H ₅	H	
4.10	H	-COOC ₃ H ₇ -n	CH ₃	
4.11	H	-COOC ₃ H ₇ -i	terc-butyl	
4.12	H	-COOC ₆ H ₁₃ -n	H	
4.13	4-F	-COOC ₂ H ₅	H	
4.14	6-F	-COOC ₂ H ₅	H	
4.15	5-F	-COOC ₂ H ₅	H	
4.16	H	-COSCH ₃	H	
4.17	4-F	-COSCH ₃	H	
4.18	H	-COOH	CH ₃	190–191 °C
4.19	4-F	-COOH	CH ₃	
4.20	5-F	-COOH	C ₂ H ₅	
4.21	6-F	-COOH	i-propil	
4.22	4,6-di-F	-COOH	CH ₃	
4.23	4,5,6-tri-F	-COOH	benzil	
4.24	5-F	-CN	H	
4.25	H	-CHO	H	

5. táblázat
(VI) általános képletű vegyületek

A vegyület száma	(X) _n	Z	Hal	Fizikai adat/olvadáspont
5.1	H	-COOH	Cl	>250 °C
5.2	H	-COOCH ₃	Cl	

5. táblázat (folytatás)

A vegyület száma	(X) _n	Z	Hal	Fizikai adat/olvadáspont
5.3	H	-COOC ₂ H ₅	Cl	
5.4	H	-COCl	Cl	
5.5	H	-CHO	Cl	
5.6	H	-COOH	F	
5.7	6-F	-COOH	F	
5.8	6-F	-COCl	Cl	
5.9	H	-COOC ₃ H _{7-n}	Cl	
5.10	6-Br	-COOH	Br	
5.11	H	-COSCH ₃	Cl	
5.12	H	-COSC ₂ H ₅	Cl	
5.13	H	-CN	Cl	
5.14	6-Cl	-COOH	Cl	
5.15	6-F	-CN	F	
5.16	4-F	-COOH	Cl	
5.17	5-F	-COOCH ₃	Cl	
5.18	4,6-di-F	-COOCH ₃	Cl	
5.19	4,5,6-tri-F	-COOH	Cl	
5.20	6-Br	-COOCH ₃	Cl	
5.21	H	-COOCH ₃	ClO ₄	
5.22	H	-COOH	ClO ₄	
5.23	H	-COOH	BF ₄	

6. táblázat
(VII) általános képletű vegyületek

A vegyület száma	(X) _n	Z	Fizikai adat/olvadáspont
6.1	H	-COOH	>290 °C
6.2	H	-COOCH ₃	
6.3	H	-COOC ₂ H ₅	
6.4	H	-COCl	
6.5	H	-CHO	
6.6	H	-COOH	
6.7	6-F	-COOH	
6.8	6-F	-COCl	
6.9	H	-COOC ₃ H _{7-n}	
6.10	6-Br	-COOH	
6.11	H	-COSCH ₃	
6.12	H	-COSC ₂ H ₅	
6.13	H	-CN	
6.14	6-Cl	-COOH	
6.15	6-F	-CN	
6.16	4-F	-COOH	
6.17	5-F	-COOCH ₃	
6.18	4,6-di-F	-COOCH ₃	
6.19	4,5,6-tri-F	-COOH	
6.20	6-Br	-COOCH ₃	

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek, diszulfidjaik és sóik; a képletben

X jelentése fluoratom,

n értéke 0, 1, 2 vagy 3,

Z jelentése -CN, -CO-A vagy -CS-A csoport,

A jelentése hidrogénatom, -OR₁, -SR₂ vagy -N(R₃)R₄ és ebben R₁, R₂ és R₃ hidrogénatom, adott esetben 1-5 halogénatommal helyettesített 1-8 szénatomos alkilcsoport; 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport; 1-4 szénatomos alkoxi-, fenoxi-, benzil-oxi-, 1-4 szénatomos acil-oxi-, benzoil-oxi-, hidroxi-, nitro-, ciano-, 1-4 szénatomos alkanoil-, benzoil-, karboxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, 1-4 szénatomos dialkil-amino-, piridil-, pirimidinil-, imidazolil-, tiazolil-, 1,2,4-tiadiazolil-, triazolil-, tienil-, furanil-, pirrolil-, morfolinil-, oxazolil-, kinolil-, izokinolil-, benzoxazolil-, kinoxalilil-, benzotiazolil-, benzimidazolil-, indolil- vagy indolinilcsoport, és az előbbi csoportoknak megfelelő, részben vagy teljesen hidrogénezett gyűrűs csoport; adott esetben 1-5 halogénatommal helyettesített 3-6 szénatomos alkenilcsoport; 3-6 szénatomos alkinilcsoport; 3-6 szénatomos cikloalkil-; 1-4 szénatomos alkanoilcsoport; fenil-, benzil- vagy fenetilcsoport, ahol a fenilcsoportok adott esetben 1-3 halogénatommal, hidroxi-, 1-4 szénatomos alkil-, halo-(1-2 szénatomos)-alkil-, 1-2 szénatomos alkoxi-, halo-(1-2 szénatomos)-alkoxi- vagy nitrocsoporttal helyettesítettek; vagy adott esetben 1-3 azonos vagy különböző helyettesítővel - amilyen a halogén, 1-2 szénatomos alkil-, halo-metil- vagy nitrocsoport - rendelkező naftil-, benzoil- vagy piridil-, pirimidinil-, imidazolil-, tiazolil-, 1,2,4-tiadiazolil-, triazolil-, tienil-, furanil-, pirrolil-, morfolinil-, oxazolil-, kinolil-, izokinolil-, benzoxazolil-, kinoxalilil-, benzotiazolil-, benzimidazolil-, indolil- vagy indolinilcsoport, és az előbbi csoportoknak megfelelő, részben vagy teljesen hidrogénezett gyűrűs csoport,

R₄ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport, vagy

R₃ és R₄ a hordozó nitrogénatommal 5 vagy 6 tagú, 1-2 heteroatomot (O, S és/vagy N) tartalmazó gyűrűt képez, amely adott esetben 1-2 azonos vagy különböző helyettesítővel - amilyen a halogén, 1-3 szénatomos alkil- vagy 1-2 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport - rendelkezik, azon vegyületek kivételével, melyekben n értéke 0, Z -CN, vagy -CONH₂ vagy -COOH csoport.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

X jelentése fluoratom,

n 0 vagy 1,

Z -CN vagy -CO-A

A -OR₁ vagy -SR₂ és

R₁ és R₂ hidrogénatom, adott esetben 1-3 halogénatommal helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy 1-2 szénatomos alkoxicssoport; adott esetben 1-3 halogénatommal helyet-

tesített 3-4 szénatomos alkenilcsoport; 3-4 szénatomos alkinilcsoport; 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport vagy fenil-, benzil- vagy fenetilcsoport, ahol a fenilcsoportok adott esetben 1-2 halogénatommal, hidroxi-, 1-4 szénatomos alkil-, halo-(1-2 szénatomos)-alkil-, 1-2 szénatomos alkoxi-, halo-(1-2 szénatomos)-alkoxi- vagy nitrocsoporttal helyettesítettek.

3. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben

X, n és Z jelentése az 1. igénypont szerinti (I) általános képlettel kapcsolatban megadott, és

T jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos alkenil-, 3-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy adott esetben 1-2 halogénatommal, hidroxi-, 1-4 szénatomos alkil-, halo-(1-2 szénatomos)-alkil-, 1-2 szénatomos alkoxi-, halo-(1-2 szénatomos)-alkoxi- vagy nitrocsoporttal helyettesített fenil-, benzil- vagy fenetilcsoport - egy erős vizes bázissal reagáltatunk, és a kapott (Ia) általános képletű vegyületben vagy sójában a -COOH csoportot ismert módon Z csoporttá alakítjuk át.

4. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képlet körébe tartozó (Ia) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben

X, n és Z jelentése az 1. igénypont szerinti (I) általános képlettel kapcsolatban megadott, és

T jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos alkenil-, 3-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy adott esetben 1-2 halogénatommal, hidroxi-, 1-4 szénatomos alkil-, halo-(1-2 szénatomos)-alkil-, 1-2 szénatomos alkoxi-, halo-(1-2 szénatomos)-alkoxi- vagy nitrocsoporttal helyettesített fenil-, benzil- vagy fenetilcsoport - egy erős vizes bázissal reagáltatunk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy erős vizes bázisként kálium- vagy nátrium-hidroxid-oldatot alkalmazunk.

6. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót 120-150 °C hőmérsékleten és (1-5)·10⁵ Pa nyomáson hajtjuk végre.

7. Eljárás (III) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben X, n és Z az 1. igénypont szerinti (I) általános képlettel kapcsolatban megadott, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű vegyületet - amelyben

X, n és Z jelentése az 1. igénypont szerinti (I) általános képlettel kapcsolatban megadott, és

T jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos alkenil-, 3-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy adott esetben 1-2 halogénatommal, hidroxi-, 1-4 szénatomos alkil-, halo-(1-2 szénatomos)-alkil-, 1-2 szénatomos alkoxi-, halo-(1-2 szénatomos)-alkoxi- vagy nitrocsoporttal helyettesített fenil-, benzil- vagy fenetilcsoport - egy, az 1. igénypont szerinti (I) általános képlet körébe tartozó (Ia) általános képletű vegyület vagy sója előállítására egy erős vizes bázissal reagáltatunk, és ezt

i) salétromossavval, vagy egy szerves vagy szervetlen nitrítel végzett diazotálással egy (IIIa) általános képletű vegyületté – amelyben a helyettesítők jelentése az 1. igénypont szerinti (I) általános képlettel kapcsolatban megadott – és ez utóbbit egy (III) általános képletű vegyületté alakítjuk át, vagy

ii) egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületté alakítjuk át, és ez utóbbit salétromossavval, vagy egy szerves vagy szervetlen nitrítel végzett diazotálással egy (III) általános képletű vegyületté alakítjuk át.

8. Eljárás (IIIa) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – amelyben

X, n és Z jelentése az 1. igénypontban (I) általános képlettel kapcsolatban megadott, és

T jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, 3–6 szénatomos alkenil-, 3–6 szénatomos alkinil-, 3–6 szénatomos cikloalkil- vagy adott esetben 1–2 halogénatommal, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkil-, halo-(1–2 szénatomos)-alkil-, 1–2 szénatomos alkoxi-, halo-(1–2 szénatomos)-alkoxi- vagy nitrocsoporttal helyettesített fenil-, benzil- vagy fenetilcsoport –

egy (Ia) általános képletű vegyület vagy sója előállítására egy erős vizes bázissal reagáltatunk, és ezt közvetlenül, elkülönítés nélkül salétromossavval, vagy egy szerves vagy szervetlen nitrítel végzett diazotálással egy (IIIa) általános képletű vegyületté alakítjuk át, ahol a képletekben a helyettesítők jelentése az 1. igénypontban megadott.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az első reakciólépést kálium-hidroxid-oldatban 120–150 °C hőmérsékleten (1–5) · 10⁵ Pa nyomáson végezzük, és a diazotálást nátrium-nitrítel hajtjuk végre.

10. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (VI) általános képletű vegyületet – amelyben X, n és Z jelentése az 1. igénypont szerinti (I) általános képlettel kapcsolatban megadott – semleges vagy bázisos körülmények között hidrolizálunk.

11. Eljárás (II) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (V) általános képletű vegyületet SCN-T-vel vagy egy SCN-sóval reagáltatunk oldószerben, adott esetben sav vagy bázis jelenlétében, és az így kapott (IV) általános képletű vegyületet oxidálószerrel, amilyen például a SO₂Cl₂, Br₂, H₂SO₄/bróm vagy Cl₂ reagáltatjuk; a képletekben X, n, Z és T jelentése a 3. igénypontban megadott.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az első reakciólépésben metil-izocianátot és a második lépésben Br₂-t használunk, és mindkét reakciólépést vízmentes karbonsavban, a (IV) általános képletű vegyület elkülönítése nélkül hajtjuk végre.

13. (II) általános képletű vegyületek vagy sóik; e képletben

X jelentése fluoratom,

n értéke 0, 1, 2 vagy 3,

T jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, 2–6 szénatomos alkenil-, 3–6 szénatomos alkinil-, 3–6 szénatomos cikloalkil vagy adott esetben 1–2 halo-

génatommal, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkil-, halo-(1–2 szénatomos)-alkil-, 1–2 szénatomos alkoxi-, halo-(1–2 szénatomos)-alkoxi- vagy nitrocsoporttal helyettesített fenil-, benzil- vagy fenetilcsoport,

5 Z jelentése –CN, –CO–A vagy –CS–A csoport,

A jelentése hidrogénatom, halogénatom, –OR₁, –SR₂ vagy –N(R₃)R₄ csoport,

R₁–R₄ jelentése hidrogénatom; adott esetben helyettesített maximum 8 szénatomos nyílt láncú telített vagy telítetlen szénhidrogéncsoport; adott esetben helyettesített maximum 10 szénatomos gyűrűs telített vagy telítetlen szénhidrogéncsoport; adott esetben 1–2 halogénatommal, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkil-, halo-(1–2 szénatomos)-alkil-, 1–2 szénatomos alkoxi-, halo-

10 (1–2 szénatomos)-alkoxi- vagy nitrocsoporttal helyettesített benzil- vagy fenetilcsoport; adott esetben helyettesített maximum 8 szénatomos alkanoilcsoport; adott esetben helyettesített benzoilcsoport; adott esetben helyettesített piridil-, pirimidinil-, imidazolil-, tiazolil-, 1,2,4-tiadiazolil-, triazolil-, tienil-, furanil-, pirrolil-, morfolinil-, oxazolil-, kinolil-, izokinolil-, benzoxazolil-, kinoxalinil-, benzotiazolil-, benzimidazolil-, indolil- vagy indolinilcsoport, és az előbbi csoportoknak megfelelő, részben vagy teljesen hidrogénezett gyűrűs csoportot képez, amely heteroatomként 1–3 O-, S- és/vagy N-atomot tartalmaz, vagy R₃ és R₄ a hordozó

15 nitrogénatommal együtt 5 vagy 6 tagú, adott esetben helyettesített piridil-, pirimidinil-, imidazolil-, tiazolil-, 1,2,4-tiadiazolil-, triazolil-, tienil-, furanil-, pirrolil-, morfolinil-, oxazolil-, kinolil-, izokinolil-, benzoxazolil-, kinoxalinil-, benzotiazolil-, benzimidazolil-, indolil- vagy indolinilcsoport, és az előbbi csoportoknak megfelelő, részben vagy teljesen hidrogénezett gyűrűs csoportot képez, amely heteroatomként 1–3 O-, S- és/vagy N-atomot tartalmaz, azon vegyületek kivételével, amelyekben

20 Z jelentése –COOH vagy –COOC₂H₅, n értéke 0 és T jelentése hidrogénatom.

25 14. A 13. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

30 X fluoratom

35 n 0 vagy 1

T hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport

Z –CN vagy –CO–A

A –OR₁, –SR₂ vagy –N(R₃)R₄ és

45 R₁–R₄ az 1. igénypontban meghatározott.

15. A 14. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

A –OR₁ vagy –SR₂ és

50 R₁ és R₂ hidrogénatom, adott esetben 1–3 halogénatommal helyettesített 1–6 szénatomos alkilcsoport, 3–6 szénatomos cikloalkil- vagy 1–2 szénatomos alkoxicsoport; adott esetben 1–3 halogénatommal helyettesített 3–4 szénatomos alkenilcsoport; 3–4 szénatomos alkinilcsoport; 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport; fenil-, benzil- vagy fenetilcsoport, ahol a fenilcsoportok adott esetben 1–2 halogénatommal, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkil-, halo-(1–2 szénatomos)-alkil-, 1–2 szénatomos alkoxi-, halo-(1–2 szénatomos)-alkoxi- vagy nitrocsoporttal helyettesítettek.

55 16. A 15. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

60 n 0

T hidrogénatom vagy metilcsoport

Z -CO-A

A -OR₁ és

R₁ hidrogénatom, adott esetben 1-3 halogénatommal helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy 1-2 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, vagy fenil-, benzil- vagy fenetilcsoport, ahol a fenilcsoportok adott esetben 1-2 halogénatommal, hidrox-, 1-4 szénatomos alkil-, halo-(1-2 szénatomos)-alkil-, 1-2 szénatomos alkoxi-, halo-(1-2 szénatomos)-alkoxi- vagy nitrocsoporttal helyettesítettek.

17. (IV) általános képletű vegyületek és sóik; a képletben

X jelentése fluoratom,

n értéke 0, 1, 2 vagy 3,

T jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos alkenil-, 3-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy adott esetben 1-2 halogénatommal, hidrox-, 1-4 szénatomos alkil-, halo-(1-2 szénatomos)-alkil-, 1-2 szénatomos alkoxi-,

halo-(1-2 szénatomos)-alkoxi- vagy nitrocsoporttal helyettesített fenil-, benzil- vagy fenetilcsoport,

Z jelentése -CN, -CO-A vagy -CS-A csoport, és

A jelentése az 1. igénypontban megadott,

5 kivéve azokat a vegyületeket, amelyekben

Z jelentése -COOC₂H₅, N=0 és T jelentése hidrogénatom.

18. A 17. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben n 0

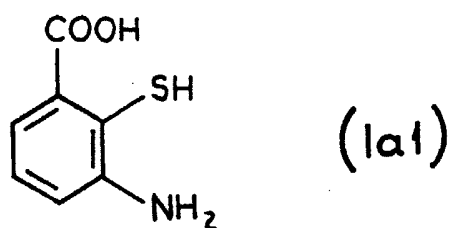
10 T hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport

Z -CO-A

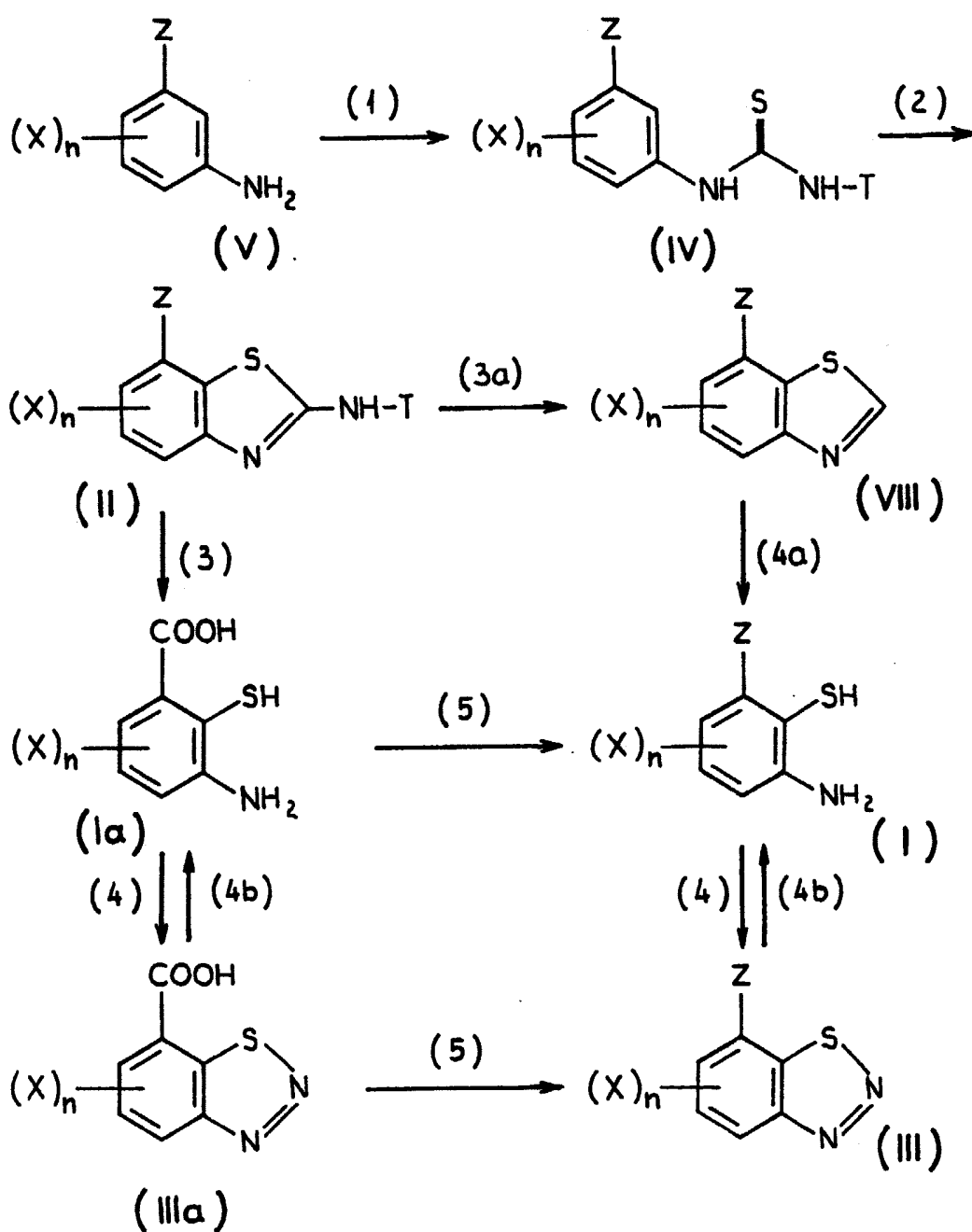
A -OR₁ és

R₁ hidrogénatom, adott esetben 1-3 halogénatommal helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy

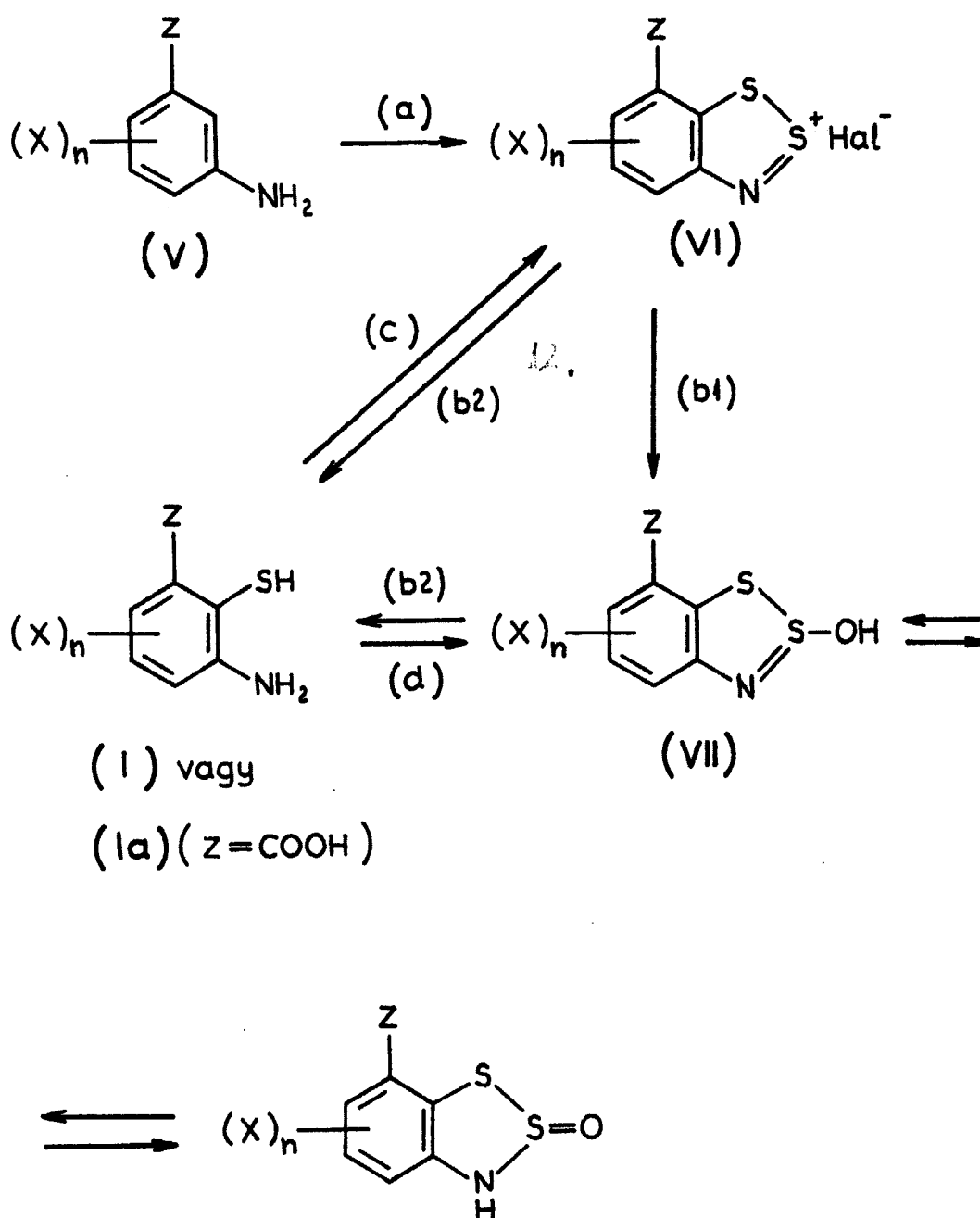
15 1-2 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy fenil-, benzil- vagy fenetilcsoport, ahol a fenilcsoportok adott esetben 1-2 halogénatommal, hidrox-, 1-4 szénatomos alkil-, halo-(1-2 szénatomos)-alkil-, 1-2 szénatomos alkoxi-, halo-(1-2 szénatomos)-alkoxi- vagy nitrocsoporttal helyettesítettek.



1. Reakcióvázlat



2. Reakcióvázlat



3. Reakcióvázlat

A Z csoport átalakítása

