

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

294 344

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. :⁷
C 07 D 213/81

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1997-934**
(22) Přihlášeno: **27.03.1997**
(30) Právo přednosti: **28.03.1996 CH 1996/806**
(40) Zveřejněno: **15.10.1997**
(Věstník č. 10/1997)
(47) Uděleno: **04.10.04**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **15.12.2004**
(Věstník č. 12/2004)

(73) Majitel patentu:
LONZA AG, Visp, CH

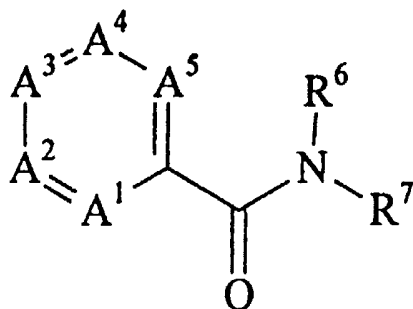
(72) Původce:
Roduit Jean Paul Dr., Grone, CH
Kalbermatten Georges, Ausserberg, CH

(74) Zástupce:
RNDr. Naděžda Nowaková CSc., Neústupného 1832/22,
Praha 5, 15500

(54) Název vynálezu:
**Způsob výroby arylamidů heteroaromatických
karboxylových kyselin**

(57) Anotace:
Je popsán způsob výroby arylamidů heteroaromatických karboxylových kyselin vzorce I, kde je každé Aⁿ dusík nebo CRⁿ (n=1-5), s pravidlem, že alespoň jeden člen kruhu je dusík a že nejsou dva atomy dusíku bezprostředně spolu spojeny; R¹ až R⁵, pokud jsou přítomné, jsou nezávisle na sobě vodík, C₁₋₄-alkyl nebo aryl, přičemž jeden ze substituentů R¹ až R⁵ je skupina vzorce -OR, ve které R je popřípadě substituovaný aromatický nebo heteroaromatický zbytek; R⁶ je vodík nebo C₁₋₄-alkyl a R⁷ znamená popřípadě substituovaný aromatický nebo heteroaromatický zbytek. Amidy se získají z odpovídajících heteroaromatických halogensloučenin, odpovídajících aromatických aminů a oxidu uhelnatého v přítomnosti komplexu paladium-difosfin. Sloučeniny této třídy jsou důležité herbicidy.

(I)

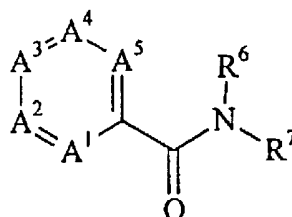


CZ 294344 B6

Způsob výroby arylamidů heteroaromatických karboxylových kyselin

Oblast techniky

Předložený vynález se týká způsobu výroby arylamidů heteroaromatických karboxylových kyselin přeměnou heteroaromatických halogensloučenin s oxidem uhelnatým a aromatickými aminy v přítomnosti katalyzátoru a báze. Vynález se dále týká způsobu výroby arylamidů heteroaromatických karboxylových kyselin, které mají na heteroaromatickém kruhu aryloxyskupinu nebo heteroaryloxyskupinu jako substituent, reakcí heteroaromatických dihalogensloučenin s aromatickými popř. heteroaromatickými hydroxysloučeninami za vzniku (hetero-)aryloxy-substituovaných heteroaromatických monohalogensloučenin a další reakcí těchto sloučenin s oxidem uhelnatým a aromatickými aminy v přítomnosti katalyzátoru a báze. Amidy vyrobené podle vynálezu mají obecný vzorec I



(I).

Zde znamenají:

A^1 dusík nebo CR^1 ,

A^2 dusík nebo CR^2 ,

A^3 dusík nebo CR^3 ,

A^4 dusík nebo CR^4 ,

a A^5 dusík nebo CR^5 ,

s pravidlem, že alespoň jeden člen kruhu A^1 až A^5 znamená dusík a že nejsou dva atomy dusíku bezprostředně spolu spojeny;

R^1 až R^5 , pokud jsou přítomné, nezávisle na sobě znamenají vodík, C_{1-4} -alkyl nebo aryl, přičemž však jeden ze substituentů R^1 až R^5 je skupina vzorce $-OR$, ve které R je popřípadě substituovaný aromatický nebo heteroaromatický zbytek;

R^6 vodík nebo C_{1-4} -alkyl

a R^7 popřípadě substituovaný aromatický nebo heteroaromatický zbytek.

Zejména sem patří arylamidy, pyridin-, pyrimidin-, pyrazin- a 1,3,5-triazinkarboxylových kyselin.

Dosavadní stav techniky

Řada sloučenin této struktury, zejména takové, ve kterých jeden ze substituentů R^1 až R^5 je aryloxyskupina ($-OR$) v sousedství k atomu dusíku kruhu, jsou důležité herbicidy (WO-A 94/27974, EP-A 0 053 011, EP-A 0 447 004).

Syntéza těchto známých sloučenin vychází obvykle z odpovídajících karboxylových kyselin nebo derivátů karboxylových kyselin (chloridy kyselin, estery, nitrily). Ty jsou však často obtížně přístupné a proto drahé.

Úkolem předloženého vynálezu tedy bylo poskytnout alternativní způsob, který vychází z lehce dostupných eduktů.

Podstata vynálezu

Úkol se podle vynálezu řeší způsobem podle patentového nároku 1 a 13.

Zjistilo se, že halogensloučeniny obecného vzorce II



kde A^1 až A^5 mají shora uvedený význam a X znamená chlor, brom nebo jod, reagují s oxidem uhelnatým a primárním nebo sekundárním aminem obecného vzorce III



kde R^6 a R^7 mají shora uvedený význam, v přítomnosti báze v dobrém až téměř kvantitativním výtěžku přímo na požadované produkty I, když je jako katalyzátor přítomen komplex paladia s difosfinem obecného vzorce IV



Zde znamenají:

R^8 až R^{11} nezávisle na sobě fenyl nebo substituovaný fenyl a n 3 nebo 4.

Pod pojmem C_{1-4} -alkyl se zde a v následujícím rozumějí všechny lineární nebo rozvětvené primární, sekundární nebo terciální alkylové skupiny s až 4 atomy uhlíku. Pod pojmem aromatické nebo heteroaromatické zbytky se zde a v následujícím rozumějí zejména monocyklické nebo polycyklické systémy, jako například fenyl, naftyl, bifenylyl, anthracenyl, furyl, pyrrolyl, pyrazolyl, thiofenyl, pyridyl, indolyl nebo chinoliny. Ty mohou nést jeden nebo více stejných nebo rozdílných substituentů, například nízké alkylové skupiny jako methyl, halogenované alkylové skupiny jako trifluormethyl, nízké alkoxy skupiny jako methoxy, nebo nízké alkylthio- (alkansulfanyl-) nebo alkansulfonylskupiny jako methylthio nebo ethansulfonyl. Pod pojmem substituovaný fenyl se rozumějí zejména skupiny jako (p-)fluorfenyl, (p-)methoxyfenyl, (p-)tolyl nebo (p-)trifluormethylfenyl.

Halogensloučeniny II sloužící jako výchozí materiál jsou známé sloučeniny nebo se mohou analogicky ke známým sloučeninám vyrobit. Mnoho takových sloučenin je uvedeno například v US 4 254 125 a v EP-A 0 001 187.

Ty halogensloučeniny II, ve kterých je skupina vzorce $-OR$ vázána na atom uhlíku, který sousedí s atomem dusíku kruhu, se výhodně vyrábějí tak, že se nechá reagovat dihalogenid obecného vzorce V



5 kde A¹ až A⁵ mají shora uvedený význam, s pravidlem, že jeden ze zbytků R¹ až R⁵ je na atomu uhlíku sousedícím s atomem dusíku kruhu nahražený Z, který je chlor, brom nebo jod a X nezávisle na tom znamená chlor, brom nebo jod, s aromatickou nebo heteroaromatickou hydroxysloučeninou obecného vzorce VI

$$10 \qquad \qquad \qquad \text{R-OH} \qquad \qquad \qquad \text{(VI),}$$

kde R má shora uvedený význam. Tato přeměna v kombinaci s následující reakcí s oxidem uhelnatým a aminem (III) shora uvedeným způsobem je jako dvoustupňový způsob rovněž předmětem předloženého vynálezu, přičemž mají dále popsané výhodné formy provedení platnost i pro dvoustupňový způsob.

Výhodně se hodí způsob výroby podle vynálezu takových amidů (I), ve kterých je A² dusík a se zbývajícími členy kruhu tvoří pyridinový kruh.

20 Obzvláště výhodné jsou přitom takové amidy (I), ve kterých R^1 je skupina vzorce $-OR$, přičemž R má shora uvedený význam.

Rovněž výhodné jsou takové amidy (I), ve kterých A^1 je dusík a tvoří se zbylými členy kruhu pyridinový kruh,

25 takové, ve kterých A¹ a A⁵ jsou dusík a tvoří se zbylými členy kruhu pyrimidinový kruh,

takové, ve kterých A^1 a A^5 jsou dusík a tvoří se zbylými členy kruhu pyrazinový kruh,

30 rovněž takové, ve kterých A^1 , A^3 a A^5 jsou dusík a tvoří se zbylými členy kruhu 1,3,5-triazinový kruh.

Mezi čtyřmi posledně jmenovanými třídami jsou opět ty amidy obzvláště výhodné, ve kterých R^2 je skupina vzorce $-OR$, přičemž má R shora uvedený význam.

35 Mezi amidy I jsou nadto výhodné takové, ve kterých R je popřípadě substituovaná fenylová skupina. To zejména platí pro předešle jmenované amidy s pyridin-, pyrimidin-, pyrazin- nebo 1,3,5-triazinovým kruhem, ve kterých je R¹ nebo R² skupina vzorce -OR.

40 Rovněž výhodné jsou takové amidy, ve kterých R^6 je vodík a R^7 je popřípadě substituovaná fenylová skupina.

Jako halogensloučeniny II jsou výhodné sloučeniny chloru ($X=Cl$).

45 Katalyticky účinný komplex paladium–difosfin se výhodně tvoří *in situ* tím, že se paladium v jemně rozdělené elementární formě (např. paladium na aktivním uhlí, sůl Pd(II) (např. chlorid nebo acetát) nebo vhodný komplex Pd(II) (např. dichlor-bis(trifenylyfosfin)paladium(II)) nechá reagovat s difosfinem. Paladium se výhodně použije v množství od 0,02 do 0,2 mol % Pd(II) nebo 0,5 až 2 mol % Pd(0) (jako Pd/C), pokaždé vztaženo na halogensloučeninu II. Difosfin se

výhodně použije v přebytku (vztaženo na Pd), výhodně v množství od 0,2 do 5 mol %, rovněž vztaženo na halogensloučeninu II.

5 Jako rozpouštědla se mohou použít jak relativně nepolární, jako například toluen nebo xylén, tak také polární jako například acetonitril, tetrahydrofuran nebo N,N-dimethylacetamid.

Jako báze se výhodně použije relativně slabá báze. Tato báze nemusí být rozpustná v použitém rozpouštědle. Vhodné jsou například uhličitany jako uhličitan sodný nebo uhličitan draselný nebo octany jako octan sodný.

10 Obzvláště dobré výsledky se dosáhly s posledně jmenovanou bází.

Reakční teplota je výhodně od 80 do 250 °C.

15 Tlak oxidu uhelnatého je výhodně od 0,1 do 5 MPa.

Následující příklady ozřejmují provedení způsobu podle vynálezu.

20 Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

25 2-Chlor-6-[3-(trifluormethyl)fenoxy]pyridin

Ve 420 ml N,N-dimethylacetamidu se suspendovalo 17,45 g (690 mmol) hydridu sodného (95 %). Při teplotě 15 °C se během 2 h přikapalo 106,7 g (658 mmol) 3-(trifluormethyl)fenolu. Takto získaný fenolátový roztok se během 2,5 h pod dusíkem kapal k roztoku zahřátému na 30 90 °C 162,4 g (1,097 mol) 2,6 dichlorpyridinu v 330 ml N,N-dimethylacetamidu. Po dalších 3 h reakce se směs ochladila na teplotu místnosti, vysrážený chlorid sodný se odfiltroval a filtrát se zahustil. Zbytek se dal do toluenu a 0,1 N kyseliny chlorovodíkové, organická fáze se promyla nasyceným roztokem chloridu sodného a zahustila. Olejový zbytek (ca. 200 g) se destiloval ve vakuu.

35 Výtěžek: 151,5 (84 %) bezbarvý olej, obsah (GC) 99,8 %.

$$n_D^{20} = 1,5267$$

40 MS; m/z : 273/275; 238; 39

^1H NMR(CDCl_3): δ = 6,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,42 (m, 1H); 7,45 – 7,52 (m, 2H); 7,65 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

45 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 109,88 (CH); 118,16 (CH); 119,24 (CH); 121,67 (CH); 123,74 (CF_3); 124,50 (CH); 130,24 (CH); 132,21 (CCF_3); 141,77 (CH); 149,12 (C); 153,89 (C); 162,28 (C).

50 Příklad 2

3-Chlor-2-[3-(trifluormethyl)fenoxy]pyridin

7,68 g disperze hydridu sodného (ca. 50 % v minerálním oleji) se pod dusíkem promylo pentanem, pak se přidalo 100 ml N,N-dimethylformamidu. Při teplotě místnosti se během 30 min 55

přikapalo 21,92 g (135 mmol) 3-(trifluormethyl)fenolu. Takto získaný roztok fenolátu se kapal během 2 h pod dusíkem k roztoku zahřátému na 120 °C 20,1 g (136 mmol) 2,3-dichlorpyridinu v 80 ml N,N-dimethylformamidu. Po 3 h reakční doby se směs ochladila na teplotu místnosti, vysrážený chlorid sodný se odfiltraval a filtrát se zahustil. Zbytek se extrahoval toluenem a 0,1 N kyselinou chlorovodíkovou, organická fáze se promyla nasyceným roztokem chloridu sodného a zahustila. Olejový zbytek se destiloval ve vakuu.

Výtěžek: 24,75 g (67 %) bezbarvý olej, obsah (GC) 99,7 %.

t.v._{1,8kPa} = 145 až 148 °C

$n_D^{20} = 1,5282$

MS; m/z : 273/275

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 6,99 (m, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,45 – 7,53 (m, 3H); 7,77 (d, 1H); 8,02 (d, 1H).

$^{13}\text{CNMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 118,66 (CH); 119,44 (C); 119,98 (CH); 121,75 (CH); 123,78 (CF_3); 124,94 (CH); 130,13 (CH); 132,16 (CCF_3); 139,65 (CH); 145,20 (CH); 153,88 (C); 158,51 (C).

Příklad 3

N-(4-Fluorfenyl)-6-[3-(trifluormethyl)fenoxy]pyridin-2-karboxamid

Do autoklávu se dalo při teplotě místnosti 6,84 g (25 mmol) 2-chlor-6-[3-(trifluormethyl)fenoxy]pyridinu (obsah 99,5 %, připravený podle příkladu 1), 4,17 g (37,5 mmol) 4-fluoranilinu, 2,92 g (27,5 mmol) uhličitanu sodného, 0,27 g (25 mmol) paladium/aktivní uhlí (10 % Pd) a 0,32 g (0,75 mmol) 1,4-bis(difenylfosfino)butanu (IV, $n=4$, $R^8 = R^9 = R^{10} = R^{11} = \text{fenyl}$) ve 25 ml xylenu. Autokláv se promyl inertním plynem, pak se natlakoval 0,5 MPa oxidem uhelnatým a zahřál na 200 °C. Tlak CO se zvýšil na 1,45 MPa a směs se míchala 16 h při 200 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti a vypuštění tlaku se reakční směs smíchala po 50 ml xylenu a vody a filtrovala. Vodní fáze se extrahovala s 25 ml xylenu a spojené organické fáze se promyly 30 ml vody. Pomocí GC se stanovilo složení rozpuštěných produktů. Zjištěno bylo 92,1 % titulní sloučeniny (amid), 1,9 % eduktu a 6,0 % vedlejších produktů (3,1 % sekundárního aminu, vzniklého přímou substitucí Cl anilinem, a 2,9 % 2-[3-(trifluormethyl)fenoxy]pyridinu, vzniklého hydrogenolýzou).

Po oddestilování rozpouštědla se surový produkt (8,63 g) získal jako žlutá pevná látka.

Pro čištění se surový produkt překrystalizoval z methylcyklohexanu.

Výtěžek: 6,3 g (67 %) bezbarvé krystaly

t.t.: 104 až 105 °C

MS; m/z : 376 (M^+), 238

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 6,99 – 7,04 (m, 2H); 7,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,46 – 7,51 (m, 2H); 7,55 – 7,63 (m, 3H); 7,93 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 8,03 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 9,24 (br.m, 1H).

Příklad 4

N-(4-Fluorfenyl)-6-[3-(trifluormethyl)fenoxy]pyridin-2-karboxamid

- 5 Postupovalo se jako v příkladu 3, avšak místo paladium/aktivní uhlí se použilo 17,5 mg (25 μ mol) dichlor-bis(trifenyfosfin)paladia(II). Tlak CO byl 1,28 MPa, teplota 150 °C a reakční doba 17,7 h. Pomocí GC se stanovilo složení rozpuštěných produktů v xylénové fázi. Zjištěno bylo 96,0 % titulní sloučeniny (amid) a 4,0 % vedlejších produktů (2,3 % sekundárního aminu, 1,7 % produktu hydrogenolýzy).

10

Příklad 5

N-(4-Fluorfenyl)-6-[3-(trifluormethyl)fenoxy]pyridin-2-karboxamid

15

Postupovalo se jako v příkladu 4, avšak místo 1,4-bis(difenyfosfino)butanu se použilo stejné molární množství 1,3-bis(difenyfosfino)propanu (IV, $n=3$, $R^8 = R^9 = R^{10} = R^{11} = \text{fenyl}$). Tlak CO byl 1,6 MPa, reakční doba 21,6 h. Pomocí GC se stanovilo složení rozpuštěných produktů v xylénové fázi. Zjištěno bylo 98,9 % titulní sloučeniny (amid), 0,1 % eduktu a 1,0 % vedlejších produktů (0,3 % sekundárního aminu a 0,7 % produktu hydrogenolýzy).

20

Příklad 6

- 25 N-(2,4-Difluorfenyl)-2-[3-(trifluormethyl)fenoxy]pyridin-3-karboxamid (diflufenicam)

Podobně jako v příkladu 4 se nechalo reagovat 6,84 g (25 mmol) 3-chlor-2-[3-(trifluormethyl)fenoxy]pyridinu (přípravený podle příkladu 2), 4,84 g (37,5 mmol) 2,4-difluoranilinu, 2,92 g (27,5 mmol) uhličitanu sodného, 17,5 mg (25 μ mol) dichlor-bis(trifenyfosfin)paladia(II) a 0,32 g (0,75 mmol) 1,4-bis(difenyfosfino)butanu v 25 ml xylenu za tlaku CO 1,5 MPa při 30 190 až 195 °C 19 hodin. Přeměna byla ca 80 %. Zpracování se provádělo jako v příkladu 3. Získalo se 6 g surového produktu jako žlutá krystalická pevná látka. Pro čištění se překrystalizovala z 50 ml methylocyklohexanu.

- 35 Výtěžek: 3,25 g (33 %) bílá pevná látka

t.t.: 157 až 159 °C

MS; m/z : 394 (M^+), 266 (100 %)

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ = 6,89 – 6,96 (m, 2H); 7,26 (m, 1H); 7,46 (m, 1H); 7,54 – 7,63 (m, 3H); 8,28 (dd, 1H); 8,52 (m, 1H); 8,71 (dd, 1H); 9,97 (br.s, 1H).

- 45 Srovnávací příklad 1

Postupovalo se jako v příkladu 4, avšak místo 1,4-bis(difenyfosfino)butanu se použilo stejné molární množství trifenyfosfinu. Po reakční době 15,5 h při tlaku CO 1,5 MPa se pomocí GC se stanovilo složení rozpuštěných produktů v xylénové fázi. Zjištěno bylo 43,2 % požadovaného produktu, avšak 56,8 % nepřeměněného eduktu.

50

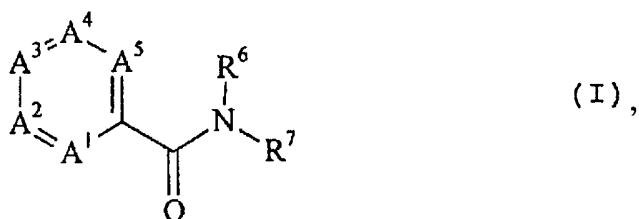
5

10

15

20

1. Způsob výroby amidů obecného vzorce I



25

30

35

40

45

R^6 je vodík nebo C_{1-4} -alkyl

a R^7 je popřípadě jako shora substituovaný fenyl, naftyl, bifenylyl, antracenylyl, furyl, pyrrolyl, pyrazolylyl, thienyl, pyridyl, indolyl nebo chinolyl, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že halogen-sloučenina obecného vzorce II



kde A^1 až A^5 mají shora uvedený význam a X je chlor, brom nebo jod, reaguje s oxidem uhelnatým a aminem obecného vzorce III



kde R^6 a R^7 mají shora uvedený význam, v přítomnosti *in situ* vzniklého komplexu z komplexu dvojmočného paladia s difosfinem obecného vzorce IV



kde R^8 až R^{11} znamenají nezávisle na sobě fenyl nebo jako shora substituovaný fenyl a n je 3 nebo 4, a báze.

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že A^2 je dusík a součást pyridinového kruhu.

3. Způsob podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R^1 je skupina vzorce $-\text{OR}$, přičemž R má význam uvedený v nároku 1.

4. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že A^1 je dusík a součást pyridinového kruhu.

5. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že A^1 a A^5 jsou dusík a součást pyrimidinového kruhu.

6. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že A^1 a A^4 jsou dusík a součást pyrazinového kruhu.

7. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že A^1 , A^3 a A^5 jsou dusík.

8. Způsob podle nároků 4, 5, 6 nebo 7, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R^2 je skupina vzorce $-\text{OR}$, přičemž R má význam uvedený v nároku 1.

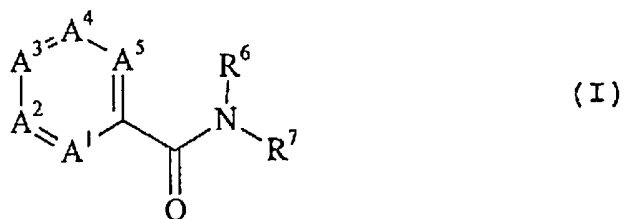
9. Způsob podle nároku 3 nebo 8, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R je popřípadě substituovaná fenylová skupina.

10. Způsob podle jednoho z nároků 1 až 9, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R^6 je vodík a R^7 je popřípadě substituovaná fenylová skupina.

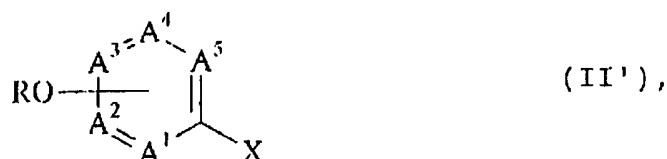
11. Způsob podle jednoho z nároků 1 až 10, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že X je chlor.

12. Způsob podle jednoho z nároků 1 až 11, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako difosfin vzorce IV použije 1,3-bis(difenylyfosfino)propan nebo 1,4-bis(difenylyfosfino)butan.

13. Způsob výroby amidů obecného vzorce I



5 podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se jako halogensloučenina použije (hetero-) aryloxyhalogensloučenina obecného vzorce II'



kde A¹ až A⁵, R a X mají shora uvedený význam,

která se získá tak, že se nechá reagovat dihalogenid obecného vzorce V



10 kde A¹ až A⁵ mají význam uvedený v nároku 1, s pravidlem, že jeden ze zbytků R¹ až R⁵ je na atomu uhlíku sousedícím s atomem dusíku kruhu nahrazen skupinou Z, která znamená chlor, brom nebo jod a X znamená nezávisle na tom chlor, brom nebo jod, s aromatickou nebo hetero-

aromatickou hydroxysloučeninou obecného vzorce VI,



kde R má význam uvedený v nároku 1.

Konec dokumentu
