



**ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY**

(22) Přihlášeno 21 01 82
(21) (PV 428-82)

(32) (31)(33) Právo přednosti od 24 01 81
(P 31 02 318.5) Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 25 02 83

(45) Vydáno 15 01 86

(51) Int. Cl.³

C 07 D 253/06

(72) Autor vynálezu

(73) Majitel patentu

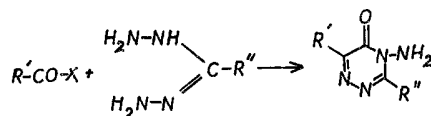
SCHMIDT THOMAS dr., HAAN, TIMMLER HELMUT dr., WUPPERTAL,
BONSE GERHARD dr., KOELN, BLANK HEINZ ULRICH dr., ODENTHAL
a MARZOLPH GERHARD dr., KOELN (NSR)
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, LEVERKUSEN (NSR)

(54) Způsob výroby 3,6-disubstituovaných 4-amino-1,2,4-triazin-5-onů

1

Předložený vynález se týká nového, výhodného způsobu výroby známých herbicidně účinných 3,6-disubstituovaných 4-amino-1,2,4-triazin-5-onů.

Je již známo, že určité 1,2,4-triazin-5-ony se získají, jestliže se alfa-ketokarboxylové kyseliny, jejich estery nebo nitrily uvádějí v reakci s hydrazidiny nebo s jejich solemi v přítomnosti rozpouštědla a popřípadě v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu při teplotách mezi -10 a +100 °C podle následujícího reakčního schématu (srov. DOS 2 224 161 a DOS 2 556 835):



přičemž

R' znamená vodík, alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, arylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo furylovou skupinu;

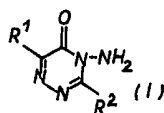
R'' znamená alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, aralkylovou skupinu nebo arylovou skupinu;

X znamená skupinu $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}'$, $-\text{CN}$;

R''' znamená alkylovou skupinu, aralkylovou skupinu nebo arylovou skupinu.

Tento postup má však nevýhodu v tom, že nitrily ($X = CN$) reagují, pokud vůbec, pak jen ve velmi špatných výtěžcích, a kyseliny, popřípadě estery ($X = -COOH$ popřípadě $-COOR''$) se musí obvykle vyrábět hydrolýzou popřípadě alkoholýzou z nitrilů v několikastupňové reakci přes amidy.

Nyní bylo s překvapením zjištěno, že známé 3,6-disubstituované 4-amino-1,2,4-triazin-5-ony obecného vzorce I



v němž

- R^1 znamená isopropylovou skupinu, terc.butylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, furylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo v poloze para nebo meta popřípadě halogenem, methylovou skupinou, methoxyskupinou, trifluormethylovou skupinou skupinou nebo nitro-skupinou substituovanou fenyllovou skupinu,
- R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo cyklopropylovou skupinu,

lze vyrábět ve velmi dobrých výtěžcích a ve velmi čisté formě novou, dvoustupňovou cyklizační reakcí tím, že se amidy alfa-ketokarboxylové kyseliny obecného vzorce II



v němž

- R^1 má shora uvedený význam a
- R^3 znamená vodík nebo acetylovou skupinu,

nechájí reagovat s hydrazidiny obecného vzorce III

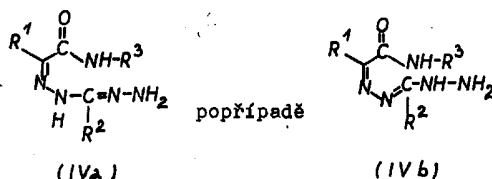


v němž

- R^2 má shora uvedený význam,

kteří se výhodně používají ve formě svých adičních solí s kyselinami, popřípadě v přítomnosti ředidla při teplotách mezi 0 a 150 °C, přičemž v prvním reakčním stupni probíhá kondenzační reakce za vzniku kondenzačních produktů s ještě otevřenými řetězci a ve druhém reakčním stupni dochází k eliminační reakci za cyklizace na konečné produkty vzorce I.

První reakční stupeň (kondenzační reakce) se provádí popřípadě v přítomnosti kyselého katalyzátoru a druhý reakční stupeň (eliminační reakce za cyklizace) se provádí popřípadě v přítomnosti báze, výhodně bez mezlizolace v prvním stupni vznikajících kondenzačních produktů obecných vzorců IVa, popřípadě IVb



Lze označit za vysloveně překvapující skutečnost, že na rozdíl od ketokarboxylových kyselin nebo jejich esterů reagují reaktivní amidy obecného vzorce II velmi hladce a za dosažení vysokého výtěžku shora uvedeným způsobem.

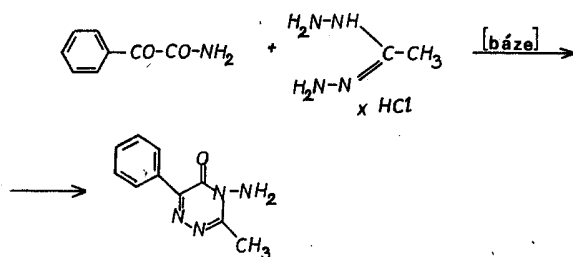
Postup podle vynálezu má řadu výhod. Zejména jsou amidy alfa-ketokarboxylové kyseliny obecného vzorce II, které se používají jako výchozí látky, přímo výrobitelné snadným způsobem a ve vysokém výtěžku a ve vysoké čistotě z příslušných nitrilů. Kromě toho je postup podle vynálezu použitelný v širokém měřítku a v podstatě nevede ke vzniku vedlejších produktů. Zvláště účelné pak je, že se celá reakce může provádět v jediném stupni.

3,6-disubstituované 4-amino-1,2,4-triazin-5-ony, které se vyrábějí postupem podle vynálezu, jsou obecně definovány vzorcem I.

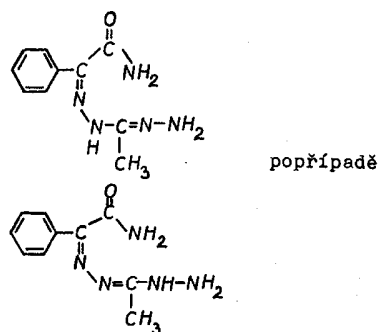
Zvláště výhodné jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, v němž

- R^1 znamená isopropylovou skupinu, terc. butylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, furylovou skupinu, thienylovou skupinu, jakož i popřípadě v poloze para nebo meta fluorem, chlorem, bromem, methoxyskupinou, nitroskupinou, methylovou skupinou a trifluormethylovou skupinou substituovanou fenylovou skupinu a
- R^2 znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, sek.butylovou skupinu, terc.butylovou skupinu nebo cyklopropylovou skupinu.

Použije-li se například jako výchozích látek amidu fenyglyoxylové kyseliny a hydrochloridu acethydrazidinu, pak lze průběh reakce znázornit následujícím reakčním schématem:



Jako meziprodukt přitom vzniká následující sloučenina:



Amidy alfa-ketokarboxylové kyseliny, které jsou nutné jako výchozí látky při provádění postupu podle vynálezu, jsou obecně definovány obecným vzorcem II. V tomto vzorci znamená symbol R^1 ty zbytky, které již byly v souvislosti s popisem sloučenin vzorce I vyráběných podle vynálezu jmenovány jako výhodné pro tento substituent. R^3 znamená vodík nebo acetylovou skupinu.

Amidy alfa-ketokarboxylové kyseliny obecného vzorce II jsou částečně známe (srov. například Beilstein 10, 658; 10/1, 314, 10/II, 456 a 3, 620), částečně jsou předmětem našich vlastních přihlášek vynálezů (srov. DOS 3 003 542 a DOS 3 009 044). Mohou se vyrábět například parciální hydrolýzou příslušných derivátů nitrilu, popřípadě za acylačních podmínek (srov. též příklady provedení). Jako příklady lze jednotlivě uvést:

- amid fenyglyoxylové kyseliny,
- amid trimethylpyrohroznové kyseliny,
- N-acetylamid fenyglyoxylové kyseliny,
- N-acetylamid trimethylpyrohroznové kyseliny
- amid cyklohexylglyoxylové kyseliny,

N-acetylamid cyklohexylglyoxylové kyseliny,
amid dichlorcyklopropylglyoxylové kyseliny,
N-acetylamid dichlorcyklopropylglyoxylové kyseliny.

Hydrazidiny, které jsou dále potřebné jako výchozí látky při provádění postupu podle vynálezu, jsou obecně definovány vzorcem III. V tomto vzorci znamená symbol R^2 ty zbytky, které již byly pro tento substituent uvedeny v souvislosti s popisem sloučenin obecného vzorce I, které se vyrábějí postupem podle vynálezu.

Jak již bylo uvedeno, používají se hydrazidiny vzorce III výhodně ve formě anorganických nebo organických adičních solí s kyselinami. Jako kyselinové složky přicházejí přitom v úvahu všechny obvykle použitelné silné anorganické a organické kyseliny. Jako příklady lze uvést: chlorovodíkovou kyselinu, bromovodíkovou kyselinu, dusičnou kyselinu, sírovou kyselinu, p-toluensulfonovou kyselinu, fosforečnou kyselinu, methansulfonovou kyselinu a naftalendisulfonovou kyselinu.

Hydrazidiny vzorce III, jakož i jejich adiční soli s kyselinami, jsou obecně známými sloučeninami organické chemie, popřípadě se mohou získávat obecně známým způsobem. (Srov. například Liebigs Ann. Chem. 1975, str. 1 120 až 1 123 a Monatshefte Chem. 63, str. 285 až 300 /1933/). Jako příklady lze uvést:

acetylhydrazidin,
propionylhydrazidin,
n-butyrylhydrazidin,
isopropionylhydrazidin,
hydrazidin cyklopropankarboxylové kyseliny, jakož i jejich hydrochloridy.

Jako ředidla přicházejí pro reakci podle vynálezu v úvahu jak voda, tak i inertní organická rozpouštědla. K těm náleží výhodně ethery, jako tetrahydrofuran, dioxan, nebo ethylenglykolmonomethylether; amidy, jako dimethylformamid, diethylformamid, dimethylacetamid nebo N-methylpyrrolidon; alkoholy, jako methanol, ethanol, n-butanol, isobutanol, terc.butanol, glykol, glycerin, n-propanol, isopropanol, amylalkohol, cyklohexanol, 2-methyl-4-pentanol, methylglykol, n-hexanol, isohexylalkohol, isoheptylalkohol, n-heptanol, nonylalkohol, dodecylalkohol, nebo methylcyklohexanol; uhlovodíky, jako benzen nebo toluen; jakož i halogenované uhlovodíky, jako methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan, 1,1,2-trichlorethan, trichlorethylen, jakož i chlorbenzen. Používat se mohou také odpovídající směsi rozpouštědel.

První stupeň postupu podle vynálezu se může s výhodou provádět v přítomnosti kyselého katalyzátoru, přičemž tento katalyzátor se používá obecně v množství od asi 0,05 do 0,1 mol na 1 mol sloučeniny vzorce II. To lze doporučit zejména v případech, kdy se nepoužívá reaktivních N-acylamidů alfa-ketokarboxylové kyseliny, nýbrž méně reaktivních N-substitovaných amidů alfa-ketokarboxylové kyseliny jako výchozích látek. Jako kyselý katalyzátor nutno zvlášť uvést p-toluensulfonovou kyselinu.

Druhý stupeň postupu podle vynálezu se pak musí provádět v přítomnosti alespoň stechiometrického množství báze, jestliže se jako výchozích látek používá hydrazidinů vzorce III ve formě adičních solí s kyselinou. Avšak také v případě, když se hydrazidiny používají ve volné formě, může být účelné pracovat v tomto stupni za přídavku katalytického množství báze. Jako báze se mohou principiálně používat všechny anorganické a organické báze sloučeniny, které se obvykle používají jako činidla k vázání kyselin. K těm náleží výhodně: oxidy alkalických kovů, a kovů alkalických zemin, hydroxidy alkalických kovů a kovů alkalických zemin, uhličitany alkalických kovů a kovů alkalických zemin a hydrogenuhličitany alkalických kovů a kovů alkalických zemin, přičemž jako kovy přicházejí výhodně v úvahu: sodík, draslík, a vápník; jakož i terciární aminy, jako trimethylamin, triethylamin, pyridin, lauryldimethylamin, stearyldimethylamin, N,N-diethylcyklohexylamin, N-ethylpiperidin,

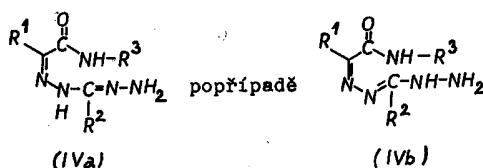
N-methylpyrrolidin, alfa,beta- a gama-pikolin, N-propylpiperidin, chinolin, isochinolin, chinoxalin, tri-n-amylamin, tri-n-propylamin nebo N,N-dimethylbenzylamin.

Reakční teploty se mohou při provádění postupu podle vynálezu měnit v širokém rozmezí. Obecně se pracuje při teplotách mezi 0 a +150 °C, výhodně mezi 10 a 120 °C.

Reakce podle vynálezu se může provádět za atmosférického tlaku nebo při zvýšeném tlaku, a to kontinuálně nebo diskontinuálně.

Při provádění postupu podle vynálezu se používá obecně na 1 mol amidu alfa-ketokarboxylové kyseliny vzorce II 1 až 1,5 mol, výhodně 1 až 1,3 mol hydrazidinu vzorce III popřípadě odpovídající adiční soli hydrazidinu s kyselinou a v prvním stupni se používá popřípadě 0,05 až 0,1 mol kyselého katalyzátoru a v druhém stupni se popřípadě používá 1 až 3,5 mol báze.

Izolace reakčních produktů vzorce I se provádí obvyklým způsobem. Kromě toho je možné obvyklým způsobem izolovat stálé meziprodukty (kondenzační produkty) vzorce IVa popřípadě IVb



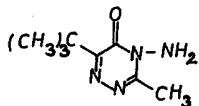
v nichž R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam,

kteřé vznikají v prvním stupni reakce podle vynálezu. Nové sloučeniny vzorců IVa popřípadě IVb se mohou kromě toho vyskytovat v několika geometrických isomerech v syn- a anti-formách. Ve všech případech vznikají však ve druhém reakčním stupni reakční produkty vzorce I.

Následující příklady slouží k bližšímu objasnění vynálezu.

Příklady provedení

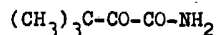
P ř í k l a d 1.



Příklad 1a:

K 12,9 g (0,1 mol) amidu trimethylpyrohroznové kyseliny, 1 000 ml toluenu a 16 g (0,13 mol) hydrochloridu acethydrazidinu se přidá 1 g p-toluensulfonové kyseliny a reakční směs se zahřívá 12 hodin k varu pod zpětným chladičem. Potom se přidá 10 g bezvodého, roztetého uhličitánu draselného a reakční směs se zahřívá další 4 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Reakční roztok se za horka zfiltruje, filtrát se zahustí ve vakuu a produkt vykrystaluje za přídavku 20 ml petroletheru. Po filtraci a vysušení při 80 °C ve vakuu se získá 12,2 g (67 % teorie) 4-amino-6-terc.butyl-3-methyl-1,2,4-triazin-5-onu o teplotě tání 156 °C; teplota tání vzorku překrystalovaného z benzenu: 161 až 163 °C.

Výroba výchozí látky:

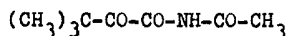


K 800 g 36% roztoku bromovodíku v ledové kyselině octové se při teplotě místnosti za míchání přikape 111,0 g (1 mol) pivaloylkyanidu. Po dokončení přidavku se reakční směs nechá dále míchat 3 hodiny při teplotě místnosti. Potom se při teplotě 20 až 25 °C přikape 9 ml (0,5 mol) vody a reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Potom se reakční roztok vylíje do nadbytku nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Proveďte se třikrát extrakce vždy 200 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se promyjí 200 ml vody, vysuší se síranem sodným a zahustí se oddestilováním rozpouštědla ve vakuu. Zbýlý olej po nějaké době vykřystaluje. Po překrystalování z petroletheru se získá 113,5 g (88 % teorie) amidu trimethylpyrohroznové kyseliny o teplotě tání 69 až 70 °C.

Příklad 1b

Směs 17,1 g (0,1 mol) N-acetylamidu trimethylpyrohroznové kyseliny, 12,5 g (0,1 mol) hydrochloridu acethydrazidinu a 160 ml methanolu se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a potom se zahustí. Zbytek se spolu se 100 ml pyridinu míchá 2 hodiny při teplotě 50 °C a potom se odpaří. Po překrystalování z ethanolu se získá 15,8 g (87 % teorie) 4-amino-6-terc.butyl-3-methyl-1,2,4-triazin-5-onu o teplotě tání 161 až 163 °C.

Výroba výchozí látky:

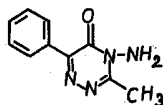


Do 49,0 g (0,5 mol) předložené koncentrované kyseliny sírové se vždy při teplotě místnosti přidá nejprve 25,6 g (0,25 mol) acethanhydridu a potom 27,8 g (0,25 mol) pivaloylkyanidu. Po 4 hodinách dalšího míchání se k reakční směsi přidá 150 g ledové vody a vše se dobře promísí. Vyloučený reakční produkt se odfiltruje, promyje se 100 ml vody a vysuší se. Získá se 37,0 g (86,5 % teorie) N-acetylamidu trimethylpyrohroznové kyseliny ve formě bezbarvých lesklých lístečků o teplotě tání 82 až 84 °C.

Příklad 1c:

15 g (0,12 mol) hydrochloridu acethydrazidinu se suspenduje ve 100 ml vody a potom se přidá 17,1 g (0,1 mol) N-acetylamidu trimethylpyrohroznové kyseliny. Směs se míchá 4 hodiny při 50 °C a potom se kyselý roztok zalkalizuje 25% roztokem amoniaku. Vyloučený produkt se odfiltruje při 20 °C a promyje se vodou. Získá se 14,3 g (78 % teorie) 4-amino-6-terc.-butyl-3-methyl-1,2,4-triazin-5-onu ve formě lesklých bílých lístečků o teplotě tání 155 až 157 °C.

P ř í k l a d 2



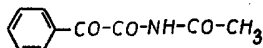
Příklad 2a:

K 1,5 g (0,01 mol) amidu fenylglykoxylové kyseliny, 1,3 g (0,1 mol) hydrochloridu acethydrazidinu a 100 ml toluenu se přidá 0,1 g p-toluensulfonové kyseliny a směs se zahřívá 12 hodin za míchání k varu pod zpětným chladičem. Potom se přidá 10 g bezvodého, rozemletého uhličitanu draselného a reakční směs se zahřívá další 4 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs za horka zfiltruje, produkt vykřystaluje ochlazením filtrátu a vysuší se při teplotě 80 °C. Získá se 1,8 g (89 % teorie) 4-amino-3-methyl-6-fenyl-1,2,4-triazin-5-onu o teplotě tání 158 až 161 °C.

Příklad 2b:

19,1 g N-acetylamidu fenylglyoxylové kyseliny (0,1 mol), 12,5 g (0,1 mol) hydrochloridu acethydrazidinu a 160 ml methanolu se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Methanol se odpaří a zbytek se míchá se 100 ml pyridinu 2 hodiny při 50 °C. Reakční směs se zahustí a zbytek se rozmíchá s vodou. Nerozpustný podíl se překrystaluje z methanolu. Získá se 17,9 g (88,6 % teorie) 4-amino-3-methyl-6-fenyl-1,2,4-triazin-5-onu o teplotě tání 165 až 167 °C.

Výroba výchozí látky:

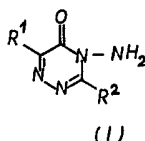


Pracuje se analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 1b (příprava výchozí látky) a místo pivaloylkyanidu se použije benzoylkyanidu. Získá se 38,5 g (79,5 % teorie) N-acetylamidu fenylglyoxylové kyseliny ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 124 až 125 °C.

Příklad 2c:

15 g (0,12 mol) hydrochloridu acethydrazidinu se suspenduje ve 100 ml vody a potom se přidá 19,1 g (0,1 mol) N-acetylamidu fenylglyoxylové kyseliny. Suspenze se míchá 4 hodiny při teplotě 80 °C, zalkalizuje se 25% roztokem amoniaku a při teplotě 20 °C se zfiltruje. Získá se 16,8 (83 % teorie) 4-amino-3-methyl-6-fenyl-1,2,4-triazin-5-onu o teplotě tání 166 až 168 °C,

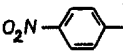
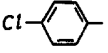
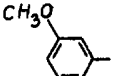
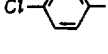
Odpovídajícím způsobem a podle popsaných postupů se mohou vyrobit následující sloučeniny obecného vzorce I



Tabulka 1

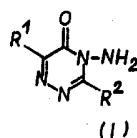
Příklad číslo	R ¹	R ²	Teplota tání (°C)
3		CH ₃	107
4		CH ₃	110
5		CH ₃	169
6		CH ₃	137
7		CH ₃	163

T a b u l k a 1 - pokračování

Příklad číslo	R ¹	R ²	Teplota tání (°C)
8		CH ₃	233
9		CH ₃	210
10		CH ₃	247
11		C ₂ H ₅	156
12		C ₂ H ₅	133
13		C ₂ H ₅	114
14		C ₂ H ₅	158
15	C ₃ H ₇ -iso	C ₃ H ₇ -n	96
16		C ₃ H ₇ -n	106
17		C ₄ H ₉ -terc.	153
18			121
19	-C(CH ₃) ₃		110
20	-C(CH ₃) ₃	-C ₂ H ₅	96

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby 3,6-disubstituovaných 4-amino-1,2,4-triazin-5-onů obecného vzorce I



v němž

R¹ znamená isopropylovou skupinu, terc.butylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, furylo-

vou skupinu, thienylovou skupinu nebo v poloze para nebo meta popřípadě halogenem, methylovou skupinou, methoxyskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo nitroskupinou substituovanou fenylovou skupinu,
 R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cyklopropylovou skupinu,

vyznačující se tím, že se na amidy alfa-ketokarboxylové kyseliny obecného vzorce II



v němž

R^1 má shora uvedený význam

R^3 znamená vodík nebo acetylovou skupinu,

působí hydrazidiny obecného vzorce III



v němž

R^2 má shora uvedený význam,

které se výhodně používají ve formě svých adičních solí s kyselinami, popřípadě v přítomnosti ředidla při teplotách mezi 0 až 150 °C, přičemž v prvním reakčním stupni probíhá kondenzační reakce za vzniku kondenzačních produktů s ještě otevřenými řetězci a ve druhém reakčním stupni probíhá eliminační reakce za cyklizace na konečné produkty vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se první reakční stupeň provádí v přítomnosti kyselého katalyzátoru.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že druhý reakční stupeň se provádí v přítomnosti báze.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že druhý reakční stupeň se provádí bez meziizolace kondenzačních produktů vzniklých v prvním reakčním stupni.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se pracuje při teplotách mezi 10 a 120 °C.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se na 1 mol amidu alfa-ketokarboxylové kyseliny vzorce II používá 1 až 1,5 mol hydrazidinu vzorce III popřípadě odpovídající adiční soli hydrazidinu s kyselinou a v prvním reakčním stupni se popřípadě používá 0,05 až 0,1 mol kyselého katalyzátoru a v druhém reakčním stupni se popřípadě používá 1 až 3,5 mol báze.