

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 322

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

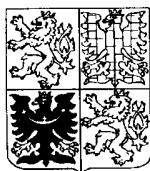
C 07 D 417/06

C 07 D 413/06

C 07 D 401/06

C 07 D 403/06

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **27.01.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **28.01.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/19904310**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.09.2000**
(Věstník č. 9/2000)

(71) Přihlašovatel:

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen, DE;

(72) Původce:

Seifert Hermann Dr., Bergisch Gladbach, DE;

Lantzscheid Reinhard, Wuppertal, DE;

Lindner Werner Dr., Köln, DE;

Jelich Klaus Dr., Wuppertal, DE;

(74) Zástupce:

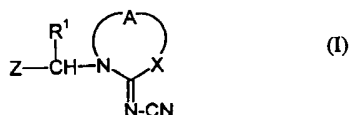
Všetečka Miloš JUDr., Háfkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob výroby heterocyklických sloučenin

(57) Anotace:

Řešení se týká způsobu výroby heterocyklických sloučenin obecného vzorce I, ve kterém mají substituenty specifické významy, při kterém se nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninami obecného vzorce III, ve kterých mají substituenty specifické významy, za přítomnosti protických rozpouštědel a popřípadě za přítomnosti base.



CZ 2000 - 322 A3

Způsob výroby heterocyklických sloučenin

Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu výroby známých heterocyklických sloučenin alkyací vhodných předstupňů.

Dosavadní stav techniky

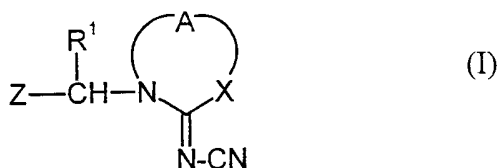
Uvedené alkylační reakce v aprotických rozpouštědlech jsou známy (EP A2 0 235 725).

Rovněž je známa výroba nenasycených heterocyklických sloučenin alkyací nesubstituovaných dusíkových atomů kruhu, která se mimo jiné může provádět v alkoholech (EP A2 0 259 738).

V těchto případech je nutné následující čištění produktu k dosažení dostatečné čistoty a k tomu jsou výtěžky, dosahované pomocí známých způsobů, neuspokojivé.

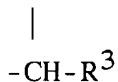
Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno, že se sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

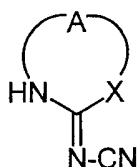
- R^1 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu,
- A značí ethylenovou skupinu, která může být substituovaná alkylovou skupinou, nebo trimethylenovou skupinu, která může být substituovaná alkylovou skupinou,
- X značí kyslíkový atom nebo atom síry nebo skupinu obecného vzorce



ve kterém

- R^3 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu a
- Z značí popřípadě substituovanou pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklickou skupinu, která obsahuje alespoň dva heteroatomy ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík nebo popřípadě substituovanou 3-pyridylovou nebo 4-pyridylovou skupinu,

získají tak, že se nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce II



(II)

ve kterém

A a X mají výše uvedený význam

se sloučeninami obecného vzorce III



ve kterém mají R^1 a Z výše uvedený význam a

M^1 značí atom halogenu nebo skupinu $-OSO_2-M^2$, přičemž

M^2 značí nižší alkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo skupinu OM^3 , přičemž

M^3 značí nižší alkylovou skupinu nebo iont alkalického kovu,

za přítomnosti protického rozpouštědla a popřípadě za přítomnosti base a potom se produkt nechá vykristalisovat z alkoholu.

Způsob podle předloženého vynálezu postrádá dosud nutný čistící krok rekrystalisace a ušetří ve srovnání se způsoby podle stavu techniky jeden pracovní stupeň.

Výtěžky, které poskytuje způsob podle předloženého vynálezu, jsou překvapivě vyšší než výtěžky, kterých lze dosáhnout pomocí způsobů podle současného stavu techniky.

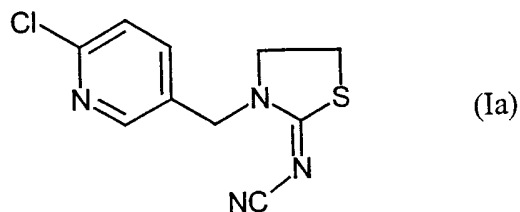
Ačkoliv probíhá při způsobu podle předloženého vynálezu reakce sloučenin obecného vzorce III a II v protických rozpouštědlech, nepozoruje se proti očekávání žádná

tvorba etherů podle Williamsona (viz učebnice organické chemie).

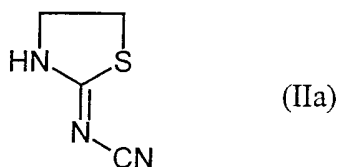
Ve sloučeninách obecných vzorců I , II a III značí substituenty

- R^1 výhodně vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, výhodně vodíkový atom;
- A výhodně ethylenovou nebo trimethylenovou skupinu, která může být substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy, obzvláště výhodně ethylenovou skupinu;
- X výhodně kyslíkový atom nebo atom síry, obzvláště atom síry;
- Z výhodně halogenovanou pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklickou skupinu, která obsahuje dva heteroatomy, zvolené ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík, nebo halogenovanou 3-pyridylovou nebo 4-pyridylovou skupinu, obzvláště výhodně halogenovanou thiazolylovou nebo 3-pyridylovou skupinu a zcela obzvláště výhodně 2-chlor-pyrid-5-ylovou skupinu;
- M výhodně atom chloru nebo bromu, tosylovou skupinu nebo skupinu OSO_2OK , obzvláště výhodně atom chloru nebo bromu.

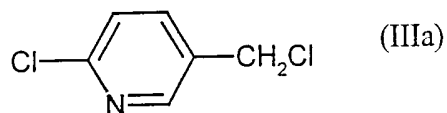
Zcela obzvláště výhodná sloučenina obecného vzorce I je sloučenina vzorce Ia



která se získá reakcí sloučeniny vzorce IIa



se sloučeninou vzorce IIIa



Výraz "nižší" značí v souvislosti s alkylovými, alkoxylovými, alkylthio- nebo alkylsilylovými skupinami alkylové, alkoxylové, alkylthio- nebo alkylsilylové skupiny s 1 až 6 uhlíkovými atomy, výhodně s 1 až 4 uhlíkovými atomy.

Jako polární protická rozpouštědla se může používat obzvláště voda a alkoholy nebo směsi vody a alkoholů. Při výhodně prováděném použití alkoholů jako rozpouštědel se mohou získat sloučeniny obecného vzorce I přímo v modifikaci a potřebné čistotě, výhodně pro použití jako prostředky pro ochranu rostlin.

Jako příkladně používané alkoholy je možno uvést :

- primární alkoholy, jako je methylalkohol, ethylalkohol, propylalkohol, butylalkohol, 2-methyl-1-propylalkohol, 1-pentylalkohol a benzylalkohol,
- sekundární alkoholy, jako je isopropylalkohol, sek.-butylalkohol, 2-pentylalkohol a
- terciární alkoholy, jako je terc.-butylalkohol.

Jako rozpouštědla jsou obzvláště výhodné s vodou nemísitelné nebo pouze částečně mísitelné alkoholy, jako je isobutylalkohol, n-butylalkohol nebo amylalkohol, obzvláště n-butylalkohol.

Způsob se popřípadě provádí za přítomnosti base. Jako příklady je možno uvést hydroxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako je hydroxid sodný, draselný nebo vápenatý, uhličitany nebo hydrogenuhličitany alkalických kovů, jako je uhličitán draselný, uhličitán lithný, uhličitán sodný, uhličitán cesný, hydrogenuhličitán sodný a hydrogenuhličitán draselný. Výhodný je uhličitán draselný, hydroxid sodný a hydrogenuhličitán draselný, obzvláště uhličitán draselný.

Sloučeniny obecného vzorce II se mohou používat také jako soli s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin v pevné nebo rozpuštěné formě.

Při práci ve vodě nebo ve směsích voda-alkohol se způsob provádí při hodnotě pH v rozmezí 8 až 13 .

Jako katalysátory se mohou použít katalysátory fázevého přenosu, popřípadě kvartérní amoniumhalogenidy, jako je tetrabutylamoniumchlorid a podobně.

Způsob se může provádět v širokém teplotním rozmezí, například v rozmezí 30 °C až 100 °C, výhodně 50 °C až 80 °C. Reakce se účelně provádí za atmosférického tlaku, je však ale také možno pracovat za tlaku sníženého nebo zvýšeného.

Při praktickém provádění způsobu se nechá reagovat například 1 mol sloučeniny obecného vzorce II s 1 až 1,3 mol, výhodně 1 až 1,1 mol sloučeniny obecného vzorce III při pH 8 až 9 v polárním rozpouštědle, jako je butylalkohol, za přítomnosti 0,6 až 2 mol, výhodně 1 až 1,3 mol base, jako je například uhličitán draselný a popřípadě za přítomnosti katalysátoru, jako je tetrabutylamoniumchlorid.

Reakce se může také provádět tak, že se sloučeniny obecného vzorce II použijí rozpuštěné nebo suspendované jako sůl s alkalickým kovem nebo kovem alkalické zeminy a sloučeniny obecného vzorce III se přidávají při reakční teplotě.

Sloučeniny obecných vzorců II a III jsou známe z EP 0 235 725 (a ze zde citované literatury).

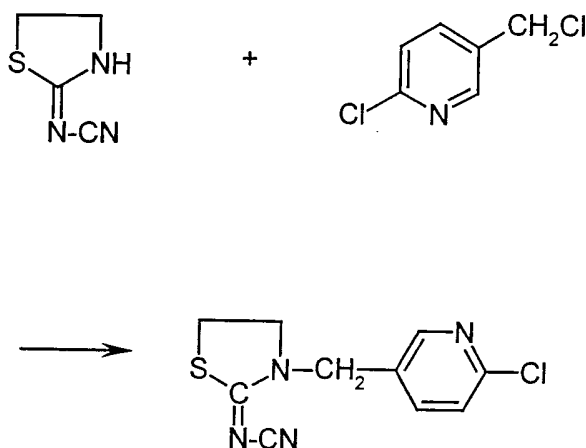
Sloučeniny obecného vzorce I jsou vhodné například pro použití jako insekticidy (EP A2 0 235 752, EP A2 0 259 738).

Následující příklady provedení slouží k objasnění

předmětu vynálezu aniž by jej nějak omezovaly.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1



0,3 mol 2-kyaniminothiazolidinu a 0,315 mol 2-chlor-5-chlormethylpyridinu se rozpustí ve 240 g n-butylalkoholu a roztok se zahřeje na teplotu 80 °C . Při této teplotě se přidá 0,36 mol uhličitanu draselného a reakční směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě 80 °C . Po ochlazení na teplotu 65 °C se přidá 250 g vody a fáze se oddělí. Potom se organická fáze míchá po dobu 3 hodin při teplotě 50 °C a v průběhu 3 hodin se ochladí na teplotu 3 °C . Vysrážený produkt se odfiltruje a usuší, přičemž se získá 62,3 g produktu (83 % teorie) s teplotou tání 135 °C .

P ř í k l a d 2

0,3 mol 2-kyaniminothiazolidinu, 0,315 mol 2-chlor-5-chlormethylpyridinu a 0,015 mol tetrabutylamoniumbromidu se suspenduje ve vodě a zahřeje se na teplotu 60 °C .

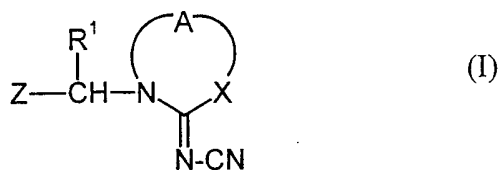
Pomocí hydroxidu sodného se hodnota pH reakční směsi kontinuálně udržuje na 8 až 8,5 . Po dvouhodinové reakční době při teplotě 60 °C se při této teplotě provede oddělení fází, organická fáze se zředí 200 ml butylalkoholu a míchá se po dobu 3 hodin při teplotě 50 °C . Během 3 hodin se ochladí na teplotu 3 °C a vysrážený produkt se odsaje. Získá se takto 55,5 g produktu (72 % teorie).

P ř í k l a d 3

39,3 g 97% 2-kyanimino-thiazolidinu (0,3 mol) se vyjme do 250 g 80% n-butylalkoholu (obsahuje 20 % vody) a smísí se se 26,7 g 45% hydroxidu sodného (0,3 mol). Vznikne takto světle zelený roztok, ke kterému se při teplotě 65 °C přidá 49,5 g 95% 2-chlor-5-chlormethylpyridinu (0,29 mol) . Po 3,5 hodinách reakční doby se přidá 190 g vody a fáze se oddělí. Z organické fáze se oddestiluje asi 60 g směsi n-butanol/voda, načež se ochladí na teplotu 50 °C , přidají se očkovací krystaly a dále se ochladí na teplotu 0 °C . Při této teplotě produkt za míchání krystalisuje. Po filtraci a sušení se získá 61,8 g 96% produktu (87 % teorie).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob výroby heterocyklických sloučenin obecného vzorce I

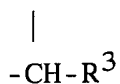


ve kterém

R¹ značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu,

A značí ethylenovou skupinu, která může být substituována alkylovou skupinou, nebo trimethylenovou skupinu, která může být substituovaná alkylovou skupinou,

X značí kyslíkový atom nebo atom síry nebo skupinu obecného vzorce



ve kterém

R³ značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu a

Z značí popřípadě substituovanou pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklickou skupinu, která obsahuje alespoň dva heteroatomy ze skupiny zahrnující kyslík,

síru a dusík nebo popřípadě substituovanou 3-pyridylovou nebo 4-pyridylovou skupinu,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce II



ve kterém

A a X mají výše uvedený význam

se sloučeninami obecného vzorce III



ve kterém mají R^1 a Z výše uvedený význam a

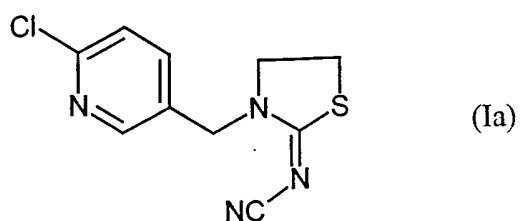
M^1 značí atom halogenu nebo skupinu $-\text{OSO}_2-\text{M}^2$, přičemž

M^2 značí nižší alkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo skupinu OM^3 , přičemž

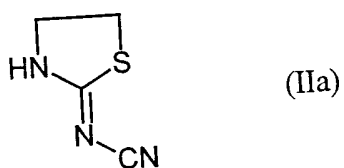
M^3 značí nižší alkylovou skupinu nebo iont alkalického kovu,

za přítomnosti protického rozpouštědla a popřípadě za přítomnosti base.

2. Způsob podle nároku 1 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina
vzorce Ia



získá reakcí sloučeniny vzorce IIa



se sloučeninou vzorce IIIa

