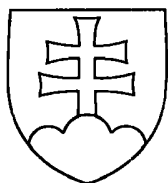


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania prihlášky: **14. 3. 2000**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **09/286 867**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **6. 4. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **11. 9. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **09/2001**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US00/06601**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/59898**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1945-2000

(13) Druh dokumentu: **A3**

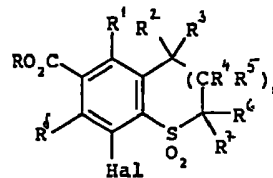
(51) Int. Cl. 7 :

**C07D335/06,
C07D333/54,
C07D409/06**

- (71) Prihlasovateľ: **American Cyanamid Company, Madison, NJ, US;
IDEMITSU KOSAN CO., LTD., Chiyoda-ku, Tokyo, JP;**
(72) Pôvodca: **Drabb Thomas Walter Jr., Trenton, NJ, US;**
(74) Zástupca: **Žovicová Viera, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob dehalogenácie derivátov tiochrómanu a dihydrobenzotiofenu**

- (57) Anotácia:
Je opísaný spôsob dehalogenácie zlúčeniny vzorca (II) s použitím katalyzátora prechodového kovu a mravčanu amónneho pri atmosférickom tlaku.



(II)

Spôsob dehalogenácie derivátov tiochrómanu a dihydrobenzotiofénu

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka spôsobu dehalogenácie derivátov tiochrómanu a dihydrobenzotiofénu.

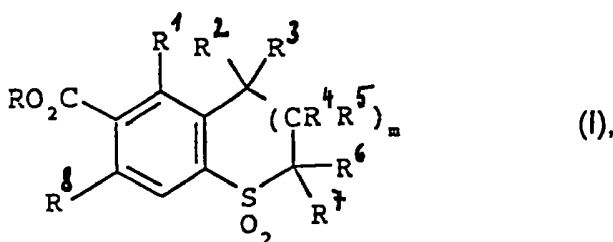
Doterajší stav techniky

Herbicídne prostriedky tiochrómanu a dihydrobenzotiofénu a spôsoby ich prípravy sú, okrem iných publikácií, opísané v dokumentoch US 5,506,194, US 5,607,898 a WO 97/08164. Deriváty 6-(arylkarbonyl)tiochrómanu a 5-(arylkarbonyl)-dihydrobenzotiofénu sú účinnými herbicídnymi prostriedkami pri nízkej miere aplikácie a demonštrujú selektívne ničenie škodlivých burín v prítomnosti hospodársky dôležitých poľnohospodárskych plodín, ako je kukurica a ryža.

Zvyčajný spôsob prípravy týchto využiteľných herbicídnych prostriedkov zahrňuje dehalogenáciu medziproduktov 8-halogén-6-karbetoxytiochrómanu alebo 7-halogén-5-karbetoxydihydrobenzotiofénu. Až doteraz spôsoby dehalogenácie uvedených medziproduktov vyžadovali techniky vysokotlakovej hydrogenizácie. Okrem toho, výťažok produktu a kvalita môže byť nižšia ako je vyhovujúca. Význam dehalogénovaných medziproduktov 6-karbetoxytiochrómanu a 5-karbetoxydihydrobenzotiofénu, predovšetkým ako kľúčových medziproduktov pri výrobe herbicídnych prostriedkov, arylkarbonyltiochrómanu a arylkarbonyldihydrobenzotiofénu, vyvoláva v tejto oblasti techniky významnú potrebu pre alternatívne a efektívne spôsoby ich prípravy.

Podstata vynálezu

Predložený vynález sa týka bezpečného účinného spôsobu prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I



v ktorom

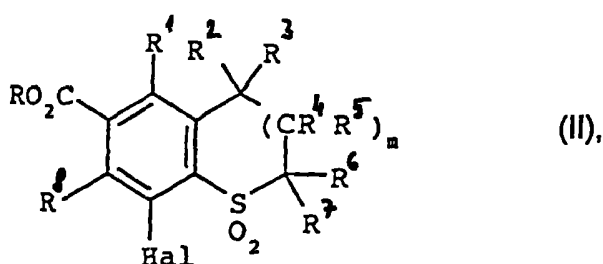
R a R^1 znamenajú, navzájom nezávisle od seba, H alebo C_1 - C_4 -alkylovú skupinu;

R^2 a R^3 predstavujú, navzájom nezávisle od seba, H alebo C_1 - C_4 -alkylovú skupinu, alebo R^2 a R^3 môžu byť ponímané spolu s atómom, ku ktorému sú pripojené, pričom tvoria skupinu $C=NOR^9$ alebo skupinu $C=O$;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 a R^9 predstavujú, navzájom nezávisle od seba, H alebo C_1 - C_4 -alkylovú skupinu; a

m znamená 0 alebo 1

pričom tento spôsob zahŕňa reakciu zlúčeniny vzorca II



kde

Hal znamená Cl, Br alebo J; a

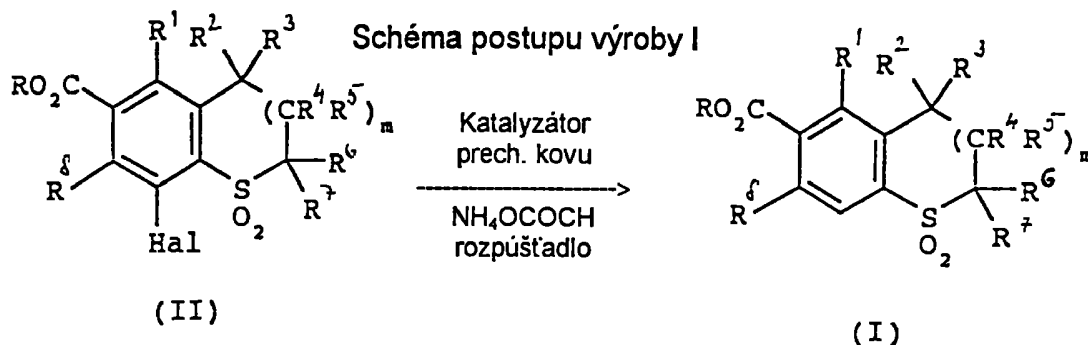
R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 a m sú definované vyššie,

s katalytickým množstvom Pd/C a najmenej dvomi molárnymi ekvivalentmi mravčanu amónneho v prítomnosti polárneho rozpúšťadla, prípadne pri zvýšenej teplote.

Podrobný opis vynálezu

Zlúčeniny vzorca I sú významnými kľúčovými medziproduktmi pri výrobe herbicídnych prostriedkov tiochrómanu a dihydrobenzotiofénu. Spôsoby prípravy medziproduktov vzorca I zvyčajne vyžadujú spôsoby vysokotlakovej hydrogenizácie, ktoré môžu poskytovať menej uspokojivé výťažky a kvalitu produktu, ako je vyhovujúce. Prekvapujúco sa teraz zistilo, že zlúčeniny vzorca I sa môžu ľahko a účinne pripraviť z ich halogénových prekurzorov pri atmosferickom tlaku s použitím katalyzátora prechodových kovov a mravčanu amónneho ako zdroja vodíka, v prítomnosti polárneho rozpúšťadla, prípadne pri zvýšenej teplote.

Výhodne sa produkt zlúčenín vzorca I získa v dobrom výťažku a vo vysokej kvalite. Reakcia je znázornená na schéme postupu výroby I.



Polárne rozpúšťadlo vhodné na použitie v spôsobe podľa vynálezu zahrňuje alkanoly, karboxylové kyseliny alebo ich zmesi, výhodne metanol, etanol alebo ich zmes.

Katalyzátory prechodových kovov, vhodné na použitie v spôsobe podľa vynálezu, zahrňujú také prechodové kovy, ktoré sa zvyčajne používajú pri spôsoboch katalytickej hydrogenizácie, ako je Pt, Pd, Ni, Rh a podobné konvenčné prechodové kovy, výhodne Pd. Katalytické množstvo označuje také množstvo katalyzátora, ktoré sa vyžaduje na uľahčenie reakcie a môže byť v rozsahu od ekvimolárneho množstva po stopové množstvo, výhodne približne 5 mólových percent až 20 mólových percent.

Vhodné reakčné teploty používané pri spôsobe podľa vynálezu sa môžu pohybovať v rozsahu od teploty prostredia po teplotu refluxu rozpúšťadla alebo rozpúšťadlovej zmesi. Vo všeobecnosti zvýšenie reakčnej teploty vedie k zvýšeniu reakčnej rýchlosti a usmerňuje reakciu k jej dokončeniu. Avšak, nadmerne vysoké teploty môžu byť škodlivé a nie sú vhodné. Výhodnými reakčnými teplotami sú teploty približne 25 °C až 200 °C, predovšetkým výhodne približne 50 °C až 150 °C.

Stechiometricky, spôsob podľa vynálezu vyžaduje najmenej dva molárne ekvivalenty mravčanu amónneho, aby sa dosiahlo úplné dokončenie reakcie, avšak nadmerné množstvá mravčanu amónneho sa môžu použiť bez toho, aby mali škodlivý účinok.

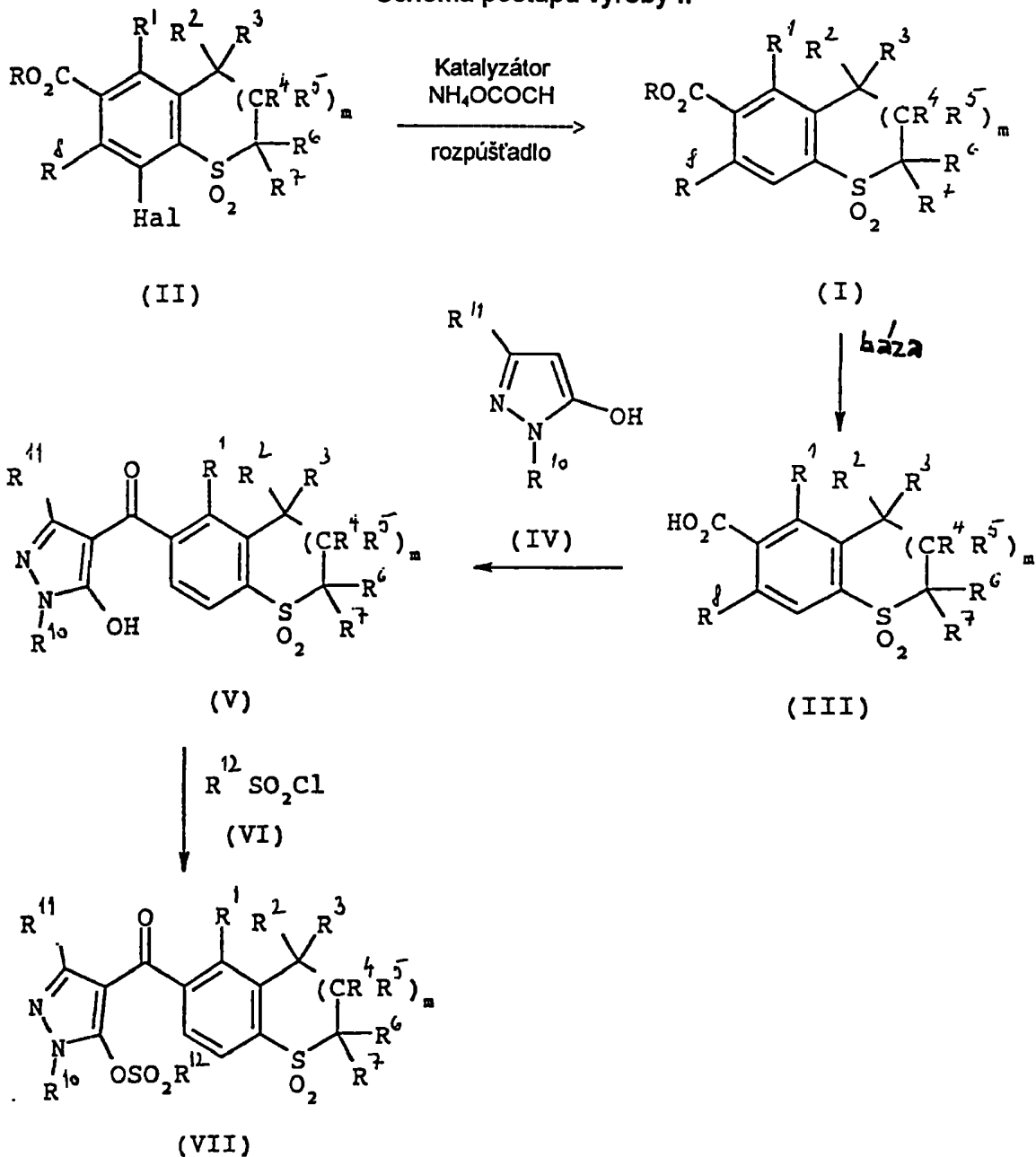
Teda, v súlade so spôsobom podľa predloženého vynálezu, zlúčenina vzorca II, výhodne ak Hal znamená chlór, sa zmieša s polárnym rozpúšťadlom,

výhodne s alkanolom, kyselinou octovou alebo ich zmesou, nechá sa reagovať s najmenej 2 molárnymi ekvivalentmi mravčanu amónneho, výhodne s 3 až 5 molárnymi ekvivalentmi, a katalytickým množstvom katalyzátora prechodového kovu, výhodne s Pd na uhlíku (Pd/C) pri teplotách v rozsahu od teplôt prostredia po teplotu refluxu rozpúšťadla, výhodne približne 25 °C až 200 °C, predovšetkým výhodne približne 50 °C až 150 °C, za získania požadovanej zlúčeniny vzorca I.

Zlúčeniny vzorca II, ktoré sú výhodné na použitie v spôsobe podľa vynálezu, zahrňujú také zlúčeniny vzorca II, v ktorých Hal znamená Cl; m predstavuje 1; a R² a R³ môžu byť ponímané spolu s atómom, ku ktorému sú pripojené, pričom tvoria skupinu C=NOR⁹. Ďalšou skupinou zlúčenín vzorca II, ktorá je výhodná na použitie v spôsobe podľa vynálezu, sú také zlúčeniny, v ktorých Hal znamená Cl; m predstavuje 0; a R² a R³, navzájom nezávisle od seba, predstavujú C₁-C₄-alkylovú skupinu.

Herbicídne prostriedky tiochrómanu a dihydrobenzotiofénu sa môžu pripraviť zo zlúčenín vzorca II s použitím spôsobu podľa vynálezu, za vzniku medziproduktu zlúčeniny vzorca I; ak R znamená C₁-C₄-alkylovú skupinu, hydrolyzou zlúčeniny vzorca I na zodpovedajúcu karboxylovú kyselinu vzorca III; a reakciou kyseliny vzorca III s hydroxypyrazolylovou zlúčeninou vzorca IV, za získania arylkarbonylovej zlúčeniny vzorca V, prípadne reakciou zlúčeniny vzorca V so sulfonylchloridom vzorca VI, za vzniku arylkarbonylovej zlúčeniny vzorca VII. Arylkarbonyltiochrómany a dihydrobenzotiofény vzorca V a VII sú účinnými herbicídnymi prostriedkami. Sled reakcií je znázornený na schéme postupu výroby II, kde R¹⁰ znamená C₁-C₄-alkylovú skupinu; R¹¹ predstavuje H alebo C₁-C₄-alkylovú skupinu; a R¹² znamená C₁-C₄-alkylovú skupinu alebo fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až tromi halogénmi, skupinou NO₂, C₁-C₄-alkylovou skupinou alebo C₁-C₄-alkoxylovou skupinou.

Schéma postupu výroby II



Herbicídne prostriedky vzorca V a vzorca VII a ich príprava zo zlúčenín vzorca I sú opísané v amerických patentoch US 5,506,194 a US 5,607,898. Kroky hydrolyzy a sulfonácie opísané vyššie, sa môžu uskutočniť s použitím konvenčných postupov. Kopulácia hydroxypyrazolovej zlúčeniny vzorca IV a následný prešmyk na požadovanú zlúčeninu vzorca V sa môže uskutočniť s použitím štandardných postupov, ako sú postupy opísané v amerických patentoch US 5,506,194 a US 5,607,898, t.j. v prítomnosti zásady a dehydratačného činidla.

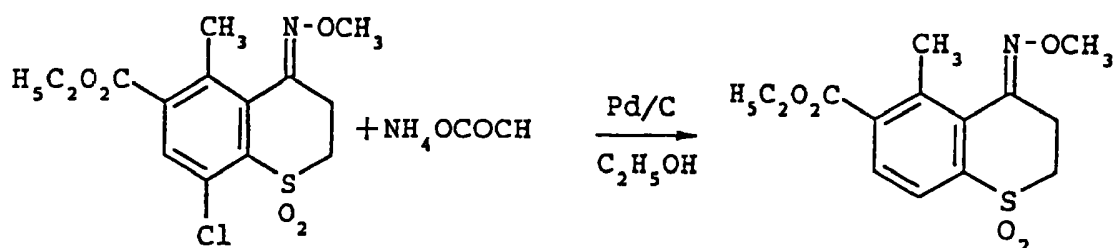
Pre zrejmejšie pochopenie vynálezu sú nižšie uvedené nasledujúce príklady. Tieto príklady sú iba ilustratívne a v žiadnom prípade nie sú mienené ako obmedzenie rozsahu predložených princípov vynálezu. V skutočnosti, pre odborníkov skúsených v odbore budú z nasledujúcich príkladov a predchádzajúceho opisu okrem tu znázornených a opísaných príkladov, zrejme rozličné modifikácie vynálezu. Takéto modifikácie taktiež spadajú do rozsahu pripojených patentových nárokov.

Termíny ^1H NMR a ^{13}C NMR označujú protónovú a ^{13}C nukleárnu magnetickú rezonanciu. Termín IR označuje infračervenú spektroskopiu. HPLC označuje vysokoúčinnú kvapalinovú chromatografiu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Príprava etylesteru kyseliny 2,3-dihydro-5-metyl-4-oxo-4H-1-benzotiopyrán-6-karboxylovej, 1,1-dioxidu, 4-(0-metoxylóxiu)

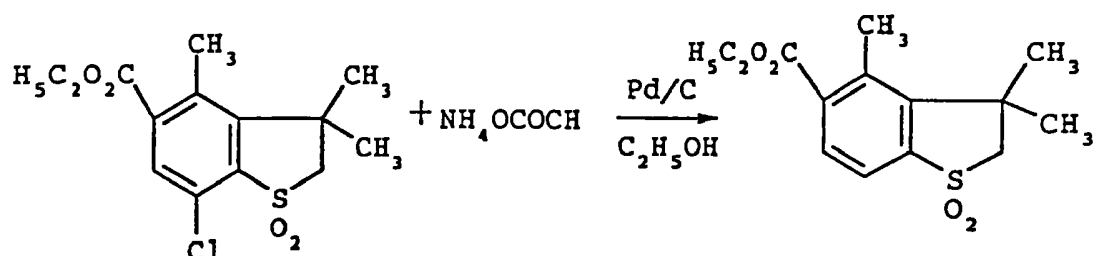


Zmes etylesteru kyseliny 8-chlór-2,3-dihydro-5-metyl-4-oxo-4H-1-benzotiopyrán-6-karboxylovej, 1,1-dioxidu, 4-(0-metoxylóxiu) (800 g, 2,31 mol) v etanole sa za miešania nechala reagovať s mravčanom amónnym (729,4 g, 11,57 mol) a s 10 % Pd/C (50 % voda) (800 g, 0,375 mol), zahrievala sa pri teplote refluxu počas jednej hodiny (pokým sa reakcia neukončila, stanovené pomocou HPLC analýzy), miešala sa pri laboratórnej teplote počas 19 hodín a prefiltrovala sa cez vrstvu rozsievkovej zeminy. Filtračný koláč sa suspendoval v tetrahydrofuráne (THF) a niekoľkokrát sa prefiltroval. Všetky filtráty sa spojili, zahustili sa na približne 1/3 pôvodného objemu a prefiltrovali sa cez vrstvu rozsievkovej zeminy. Filtračný koláč sa premyl ďalším THF. Filtráty sa spojili, označili sa ako filtrát A a odložili sa bokom.

Vyššie uvedený postup sa opakoval s použitím rovnakých množstiev reakčných činidiel. Filtráty z tejto opakovanej reakcie sa spojili a označili sa ako filtrát B. Filtráty A a sa spojili a zahustili vo vákuu na približne 1/5 pôvodného objemu, vliali sa do vody (približne 6-násobný objem) a prefiltrovali sa. Filtračný koláč sa premyl vodou a sušil sa vo vákuu pri teplote 55 až 60 °C počas 16 hodín, pričom sa získal produkt uvedený v názve vo forme bledožltej pevnej látky, 230,0 g (výťažok 85,4 %), čistota 98,1 %, stanovené pomocou HPLC analýzy, identifikovaná pomocou ^1H NMR, ^{13}C NMR a IR analýz.

Príklad 2

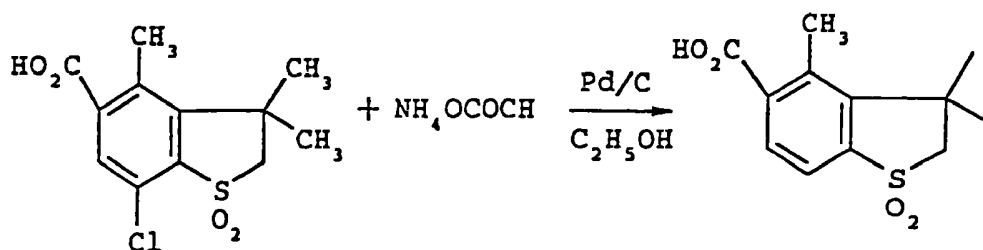
Príprava etylesteru kyseliny 2,3-dihydro-3,3,4-trimetylbenzo[b]tiofén-5-karboxylovej, 1,1-dioxidu



S použitím v podstate rovnakého postupu ako je opísaný v príklade 1 a nahradením východiskového materiálu etylesterom kyseliny 7-chlór-2,3-dihydro-3,3,4-trimetylbenzo[b]tiofén-5-karboxylovej, 1,1-dioxidom, sa môžu získať produkt uvedený v názve a identifikovať sa pomocou ^1H NMR analýzy, IR analýzy a hmotnostnej spektrálnej analýzy.

Príklad 3

Príprava kyseliny 2,3-dihydro-3,3,4-trimetylbenzo[b]tiofén-5-karboxylovej, 1,1-dioxidu

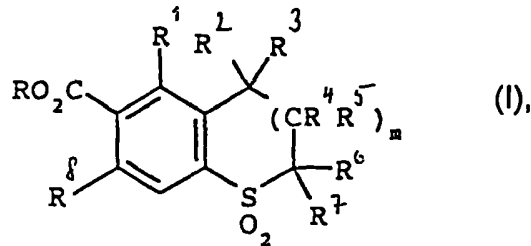


Zmes kyseliny 7-chlór-2,3-dihydro-3,3,4-trimetylbenzo[b]tiofén-5-karboxylovej, 1,1-dioxidu (1,0 g, 3,46 mmol), mravčanu amónneho (1,0 g, 15,9 mmol) v etanole,

pod dusíkom, sa nechalo reagovať s 10 % Pd/C (50 % vody) (0,50 g, 0,235 mmol Pd), zmes sa zahrievala pod refluxom počas jednej hodiny (ukončenie reakcie sa stanovilo pomocou HPLC analýzy), ochladila sa na laboratórnu teplotu a prefiltrovala sa cez vrstvu rozsievkovej zeminy. Filtračný koláč sa premyl s etanolom. Filtráty sa spojili a zahustili vo vákuu, čím sa získal zvyšok. Zvyšok sa vytrepal do vodného NaOH, ochladil sa na teplotu 5 °C a okyslil sa na hodnotu pH 1 s koncentrovanou HCl, pričom sa získala zrazenina. Zmes sa prefiltrovala. Filtračný koláč sa premyl s vodou a vysušil sa na vzduchu, čím sa získal produkt uvedený v názve vo forme bielej pevnej látky, 0,80 g (výtťažok 91 %), čistota 99,3 % stanovená pomocou HPLC, identifikované pomocou ^1H NMR analýzy.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I



v ktorom

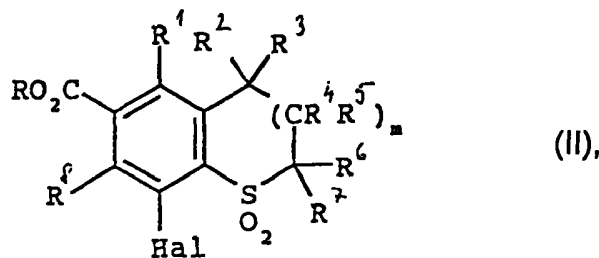
R a R^1 znamenajú, navzájom nezávisle od seba, H alebo C_1 - C_4 -alkylovú skupinu;

R^2 a R^3 predstavujú, navzájom nezávisle od seba, H alebo C_1 - C_4 -alkylovú skupinu, alebo R^2 a R^3 môžu byť ponímané spolu s atómom, ku ktorému sú pripojené, pričom tvoria skupinu $C=NOR^9$ alebo skupinu $C=O$;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 a R^9 predstavujú, navzájom nezávisle od seba, H alebo C_1 - C_4 -alkylovú skupinu; a

m znamená 0 alebo 1;

vyznačujúci sa tým, že zahrňuje reakciu zlúčeniny vzorca II



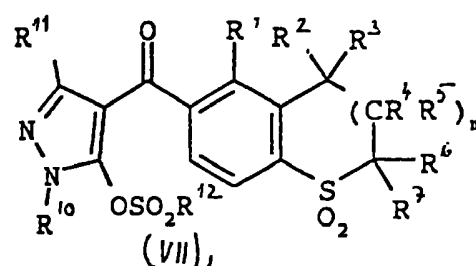
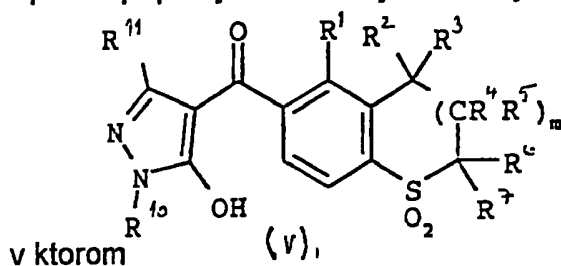
kde

Hal znamená Cl, Br alebo J; a

R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 a m sú definované vyššie,

s katalytickým množstvom katalyzátora prechodového kovu a najmenej dvomi molárnymi ekvivalentmi mravčanu amónneho v prítomnosti polárneho rozpúšťadla, prípadne pri zvýšenej teplote.

2. Spôsob podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že rozpúšťadlom je C₁-C₄-alkanol, C₁-C₄-karboxylová kyselina alebo ich zmes.
3. Spôsob podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že teplota je v rozsahu približne 25 °C až 200 °C.
4. Spôsob podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že m znamená 0 a R² a R³ predstavujú, navzájom nezávisle od seba, C₁-C₄-alkylovú skupinu.
5. Spôsob podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že m znamená 1, R² a R³ ponímané spolu s atómom, ku ktorému sú pripojené tvoria skupinu C=NOR⁹ a R⁹ predstavuje C₁-C₄-alkylovú skupinu.
6. Spôsob podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že R¹ znamená metyl, R² a R³ ponímané spolu s atómom, ku ktorému sú pripojené tvoria skupinu C=NOR⁹, R⁹ predstavuje metyl, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ a R⁸ znamenajú H a m predstavuje 1.
7. Spôsob podľa nároku 3, vyznačujúci sa tým, že teplota je v rozsahu približne 50 °C až 150 °C.
8. Spôsob prípravy herbicídnej zlúčeniny vzorca V alebo vzorca VII



R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ a R¹¹ predstavujú, navzájom nezávisle od seba, H alebo C₁-C₄-alkylovú skupinu;

R² a R³ znamenajú, navzájom nezávisle od seba, H alebo C₁-C₄-alkylovú skupinu, alebo R² a R³ môžu byť ponímané spolu s atómom, ku ktorému sú pripojené, pričom tvoria skupinu C=NOR⁹ alebo skupinu C=O;

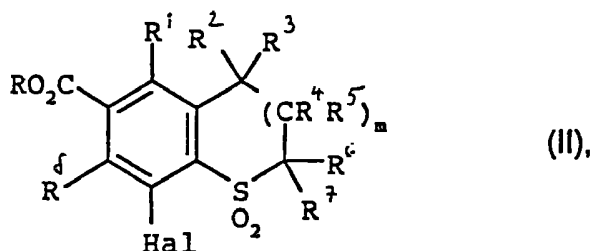
R¹⁰ znamená C₁-C₄-alkylovú skupinu;

R^{12} predstavuje C_1 - C_4 -alkylovú skupinu alebo fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až tromi halogénmi, skupinou NO_2 , C_1 - C_4 -alkylovou skupinou alebo C_1 - C_4 -alkoxylovou skupinou, a

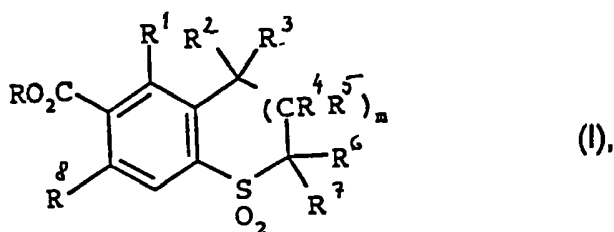
m znamená 0 alebo 1

vyznačujúci sa tým, že zahrňuje nasledujúce kroky

(a) reakciu zlúčeniny vzorca II

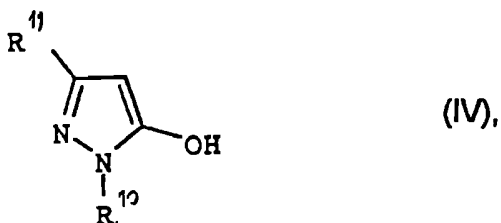


kde Hal znamená Cl, Br alebo J, s katalytickým množstvom katalyzátora prechodového kovu a najmenej dvomi molárnymi ekvivalentmi mravčanu amónneho v prítomnosti polárneho rozpúšťadla, prípadne pri zvýšenej teplote, za vzniku zlúčeniny vzorca I



(b) hydrolýzu uvedenej zlúčeniny vzorca I, kde R znamená C_1 - C_4 -alkylovú skupinu, so zásadou za vzniku zodpovedajúcej karboxylovej kyseliny; a

(c) reakciu uvedenej karboxylovej kyseliny so zlúčeninou vzorca IV



za získania požadovanej herbicídnej zlúčeniny vzorca V, prípadne reakciu uvedenej zlúčeniny vzorca V so sulfonylchloridom $R^{12}SO_2Cl$, za získania požadovanej herbicídnej zlúčeniny vzorca VII.

9. Spôsob podľa nároku 8, vyznačujúci sa tým, že katalyzátorom prechodového kovu v kroku (a) je Pd.
10. Spôsob podľa nároku 9, vyznačujúci sa tým, že polárnym rozpúšťadlom je C₁-C₄-alkanol, C₁-C₄-karboxylová kyselina alebo ich zmes.