



H U 0 0 0 2 1 6 2 7 5 B

(19) Országkód

HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR
SZABADALMI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszám: P 94 02794

(22) A bejelentés napja: 1994. 09. 29.

(30) Elsőbbségi adatok:

265 417/93 1993. 09. 30. JP

(40) A közzététel napja: 1995. 08. 28.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1999. 05. 28.

(11) Lajstromszám:

216 275 B

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 257/04

(72) Feltalálók:

Narabu, Shin-ichi, Yuki-shi, Ibaraki (JP)
Watanabe, Yukiyoshi, Hasuda-shi, Saitama (JP)
Yanagi, Akihiko, Oyama-shi, Tochigi (JP)

(73) Szabadalmas:

Nihon Bayer Agrochem K. K., Tokió (JP)

(74) Képvisező:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54) Eljárás 1,4-diszubsztituált-5(4H)-tetrazolinon-származékok előállítására

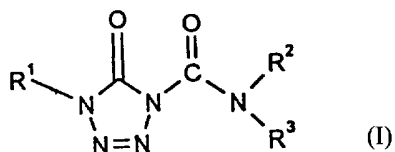
KIVONAT

A találmány szerinti új eljárással herbicid hatásosságú, ismert, (I) általános képletű 1,4-diszubsztituált-5(4H)-tetrazolinon-származékokat, ahol a képletben

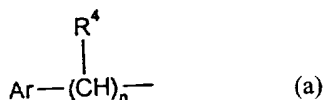
R¹ jelentése adott esetben halogénatommal vagy alkilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport, adott esetben halogénatommal szubsztituált alkenil- vagy alkinilcsoport vagy (a) általános képletű csoport, ahol a képletben

Ar jelentése adott esetben halogénatommal, alkil-, alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, trifluor-metil-tio-, alkil-tio-, fenoxi-, nitro- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituált fenilcsoport;

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, és n értéke 0 vagy 1,



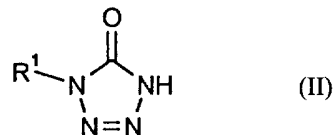
(I)



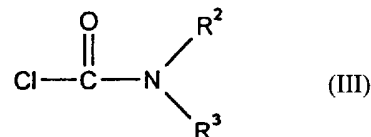
(a)

R² és R³ jelentése egymástól függetlenül alkilcsoport, alkenil-, alkinilcsoport, cikloalkilcsoport, halogénatommal adott esetben szubsztituált fenilcsoport, fenil-alkil-csoport, vagy

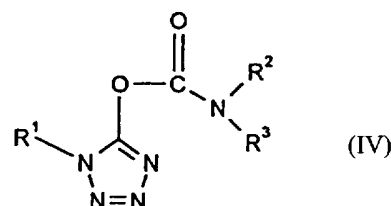
R² és R³ együttesen alkilén-csoportot vagy oxi-dialkylén-csoportot alkot szeptikéven állítanak elő oly módon, hogy



(II)



(III)



(IV)

a) egy (II) általános képletű vegyületet, egy (III) általános képletű vegyülettel, ahol a képletben, R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fentiekben megadottakkal azonos, reagáltatnak katalitikus mennyiségű 4-(dimetil-amino)-piridin jelenlétében, és adott esetben egy hígítószer és egy további savmegkötő szer jelenlétében, amit szerves és szerves bázisok köréből választanak meg, 15–150 °C hőmérsékleten, vagy

b) egy fentiekben ismertetett (II) általános képletű vegyületet egy fentiekben ismertetett (III) általános képletű vegyülettel reagáltatnak, adott esetben egy hígítószer és egy 4-(dimetil-amino)-piridintől eltérő, az a) eljárásban meghatározott savmegkötő szer jelenlétében (el-

ső lépés), és a kapott elegyet, ami a fentiekben ismertetett (I) általános képletű tetrazolinszármazékból és egy (IV) általános képletű vegyületből, ahol a képletben R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fentiekben megadottakkal azonos, áll, katalitikus mennyiségű 4-(dimetil-amino)-piridinnel reagáltatják adott esetben egy hígítószer jelenlétében 15–150 °C hőmérsékleten, és ily módon a (IV) általános képletű vegyület(ek)et a kívánt (I) általános képletű vegyületté (vegyületekké) alakítják (második lépés), mely a) és b) eljárásváltozatokban a 4-(dimetil-amino)-piridint, mint katalizátort, a (II) általános képletű vegyület 1 móljára vonatkoztatva 0,01–0,5 mol mennyiségben alkalmazzák.

A találmány tárgya új eljárás ismert 1,4-diszubsztituált-5(4H)-tetrazolin-származékok előállítására, amely vegyületek például mint mezőgazdasági vegyszerek alkalmazhatók.

Az alábbiakban részletesebben ismertetett I általános képletű tetrazolinok szintézisére általánosan ismert például egy eljárás, amely szerint egy B általános képletű tetrazolinont, ahol a képletben

M jelentése hidrogénatom vagy alkálifém, mint például Li, Na vagy K, egy karbamoil-kloriddal reagáltatunk (US 4618365 számú szabadalmi leírás).

Abban az esetben, ha olyan B általános képletű vegyületet alkalmazunk a reakcióban, amelynek képletében M jelentése hidrogénatom, a reakciót előnyösen egy megfelelő sav-akceptor, mint például piridin, trialkil-amin jelenlétében kivitelezük. Ezt a reakciót továbbá egy megfelelő oldószerben, mint például acetonban, acetonitrilben, toluolban vagy kloroformban játszhatjuk le.

Ezen ismert eljárás hátránya, hogy a kívánt tetrazolinok mellett A általános képletű izomer vegyületek is keletkeznek (ezeket a vegyületeket a továbbiakban „O-karbamoil-vegyületek”-ként jelöljük) melléktermékként, és az ilyen melléktermékek keletkezési sebessége sokszor a kívánt vegyület keletkezési sebességének az egyharmada is lehet (1–5. ábrák).

Az O-karbamoil-vegyület melléktermékeknek a herbicidaktivitása elmarad a célzott N-karbamoil-tetrazolin-származékokétól, míg ezek az O-karbamoil-vegyületek kémiaiilag instabilak, azaz vizes savak és alkáliák hatására könnyen hidrolizálódnak. Ezért az O-karbamoil-vegyületek elkülönítése a kívánt I általános képletű N-karbamoil-termékektől technikai nehézségekbe ütközik.

Így az ismert eljárás számos hiányossággal rendelkezik, ami az eljárási módot, valamint a hatásfokot illeti.

A fent említett technikai probléma kiküszöbölésére új eljárást dolgoztunk ki. A találmányunk szerinti két a) és b) eljárásváltozattal az I általános képletű 1,4-diszubsztituált-5(4H)-tetrazolin-származékokat, ahol a képletben

R^1 jelentése adott esetben halogénatommal vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált

20

25

30

35

40

45

50

55

60

1–12 szénatomos alkilcsoport, adott esetben halogénatommal szubsztituált 3–8 szénatomos alkenil- vagy 3–8 szénatomos alkinilcsoport vagy (a) általános képletű csoport, amelyben

Ar jelentése adott esetben halogénatommal, 1–4 szénatomos alkilcsoporttal, 1–4 szénatomos alkoxicssoporttal, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, trifluor-metil-tio-, (1–4 szénatomos alkil)-tio-, fenoxi-, nitro- vagy 2–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituált fenilcsoport, naftilcsoport;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, és

n értéke 0 vagy 1,

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül 1–8 szénatomos alkilcsoport, 2–6 szénatomos alkenil-, 3–6 szénatomos alkinilcsoport, 3–8 szénatomos cikloalkil-, halogénatommal adott esetben szubsztituált fenilcsoport, fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, vagy

R^2 és R^3 együttesen 4–8 szénatomos alkilcsoportot vagy 4–8 szénatomos oxi-dialkilén-csoportot alkot

szelektíven állítunk elő, oly módon, hogy

a) egy II általános képletű vegyületet, ahol a képletben R^1 jelentése a fentiekben megadottakkal azonos, egy III általános képletű vegyülettel, ahol a képletben R^2 és R^3 jelentése a fentiekben megadottakkal azonos, reagáltatunk katalitikus mennyiségű 4-(dimetil-amino)-piridin jelenlétében, és adott esetben egy hígítószer és egy további savmegkötő szer jelenlétében, amit szerves bázisok – előnyösen alkálifém-karbonátok és alkálifém-hidrogén-karbonátok – és szerves bázisok – előnyösen tercier aminok, piridinek, DABCO és DBU – köréből választunk meg, 15–150 °C hőmérsékleten, vagy

b) egy fentiekben ismertetett II általános képletű vegyületet egy fentiekben ismertetett III általános képletű vegyülettel reagáltatunk, adott esetben egy hígítószer és egy 4-(dimetil-amino)-piridintől eltérő, az a) eljárásban meghatározott savmegkötő szer jelenlétében (első lépés), és a kapott elegyet, ami a fentiekben ismertetett I általános képletű tetrazolinszármazékból és egy IV álta-

lános képletű vegyületből, ahol a képletben R¹, R² és R³ jelentése a fentiekben megadottakkal azonos, áll, katalitikus mennyiségű 4-(dimetil-amino)-piridinnel reagáltatjuk adott esetben egy hígítószer jelenlétében 15–150 °C hőmérsékleten, és ily módon a IV általános képletű vegyület(ek)et a kívánt I általános képletű vegyületté (vegyületekké) alakítjuk (második lépés), mely a) és b) eljárásváltozatokban a 4-(dimetil-amino)-piridint, mint katalizátort, a II általános képletű vegyület 1 móljára vonatkoztatva 0,01–0,5 mol mennyiségben alkalmazzuk.

Meglepődve tapasztaltuk, hogy a találmány szerinti eljárással a célzott I általános képletű tetrazolinszármazékokat nagy hozammal szelektíven kapjuk, akár ha a II általános képletű vegyületek III általános képletű vegyületekkel történő reagáltatását 4-(dimetil-amino)-piridin jelenlétében (melynek alkalmazása a technika állása szerinti eljárásokból nem ismert), vagy akár a fent említett II és III általános képletű kiindulási anyagokat hagyományos eljárással reagáltatjuk, majd a kapott elegyet, mely az I és IV általános képletű izomer vegyületeket tartalmazza, 4-(dimetil-amino)-piridinnel reagáltatjuk, és ily módon idézzük elő a karbamoil szubsztituens 1,3-migrációját.

A találmány szerinti eljárásban a 4-(dimetil-amino)-piridint mint sav-akceptort és mint katalizátort is alkalmazhatjuk, vagy mint katalizátort egy másik sav-akceptorral együtt, amint azt az alábbiakban részletesen bemutatjuk.

A találmány szerinti eljárással az I általános képletű tetrazolinonvegyületek széles körét állíthatjuk elő, és úgy találtuk, hogy a találmány szerinti eljárás alkalmas a célzott tetrazolinok ipari méretben történő előállítására is.

A találmány szerinti eljárással előnyösen olyan 1,4-diszubsztituált-5(4H)-tetrazolin-származékokat állíthatunk elő, amelyek képletében

R¹ jelentése 1–12 szénatomos alkil-, halogén-(1–6 szénatomos alkil)-, 3–8 szénatomos alkenil-, halogén-(3–8 szénatomos alkenil)- vagy 3–8 szénatomos alkinilcsoport, vagy egy olyan a általános képletű csoport, ahol Ar jelentése fenilcsoport vagy egy vagy több szubsztituens tartalmazó fenilcsoport, amely szubsztituens(ek) lehet(nek) halogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, (1–4 szénatomos alkil)-tio-, 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-, fenoxi- vagy nitrocsoport; vagy

Ar jelentése naftilcsoport vagy egy vagy több szubsztituens tartalmazó fenilcsoport, amely szubsztituens(ek) lehet(nek) halogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, (1–4 szénatomos alkil)-tio-, 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-, fenoxi- vagy nitrocsoport; vagy

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, n értéke 0 vagy 1, és

R² és R³ jelentése egymástól függetlenül metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-(szek-, izo- vagy terc-)-

butil-, n-pentil-, n-hexil-, ciklopropil-, ciklopentil-, ciklohexil-, adott esetben szubsztituált fenilcsoport (ahol a szubsztituensek a következők lehetnek: fluor-, klór- vagy brómatom) vagy benzilcsoport; vagy

R² és R³ a kapcsolódó nitrogénatommal együtt piperidino- vagy morfolinocsoportot képezhet.

A találmány szerinti eljárással előállított I általános képletű vegyületek közül különösen előnyösek azok, amelyek képletében

R¹ jelentése metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-(szek-, izo- vagy terc-)-butil-, n-hexil-, trifluor-metil-, difluor-metil-, klór-difluor-metil-, 2,2,2-trifluor-etil-, perfluor-propil-, perfluor-hexil-, allil-, butenil-, hexenil- vagy propargilcsoport vagy olyan a általános képletű csoport, ahol

Ar jelentése fenilcsoport vagy egy vagy több következő szubsztituens tartalmazó fenilcsoport: fluor-, klór- vagy brómatom, metil-, etil-, propil-, butil-, trifluor-metil-, metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, trifluor-metoxi-, metil-tio-, etil-tio-, propil-tio-, trifluor-metil-tio-, metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, butoxi-karbonil-, fenoxi- vagy nitrocsoport; vagy

Ar jelentése naftilcsoport;

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, n értéke 0 vagy 1,

R² és R³ jelentése egymástól függetlenül metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-(szek-, izo- vagy terc-)-butil-, allil-, 2-butenil-, ciklopropil-, ciklopentil-, ciklohexilcsoport, vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport (ahol a szubsztituensek a következők lehetnek: fluor-, klór- vagy brómatom) vagy benzilcsoport; vagy

R² és R³ a kapcsolódó nitrogénatommal együtt piperidino- vagy morfolinocsoportot képezhet.

A találmány szerinti eljárásban kiindulási anyagként alkalmazott II általános képletű vegyületeket a következő irodalmi helyeken ismertetett eljárásokkal állíthatjuk elő: J. Am. Chem. Soc., 81, 3076–3079 (1959); J. Org. Chem., 45, 5130–5136 (1980) és 5212153 számú japán szabadalmi bejelentés.

A III általános képletű vegyületek a szerves kémiai szakterületen jól ismert vegyületek.

A fentiekben említett csoportok általános definíciói vagy magyarázatok, illetve előnyös tartományok megfelelő módon érvényesek az I általános képletű végtermékek esetében, és a II és III általános képletű kiindulási anyagok, valamint IV általános képletű intermedierek esetében is. Ezeket a csoportdefiníciókat kívánt esetben egy másikkal kombinálhatjuk, más szavakkal a különösen előnyös tartományok között is kombinálhatjuk.

A II általános képletű 1-szubsztituált-5(4H)-tetrazolin-származékok reprezentánsaiként a következő vegyületeket említjük meg:

1-fenil-5-(4H)-tetrazolinon,

1-(3,5-diklór-fenil)-5(4H)-tetrazolinon,

1-(2-klór-fenil)-5(4H)-tetrazolinon,

1-(2-klór-3-metil-fenil)-5(4H)-tetrazolinon,

1-(3,5-diklór-fenil)-5(4H)-tetrazolinon,
 1-(2-klór-4-trifluor-metil-fenil)-5(4H)-tetrazolinon,
 1-metil-5(4H)-tetrazolinon,
 1-etil-5(4H)-tetrazolinon,
 1-n-propil-5(4H)-tetrazolinon,
 1-izopropil-5(4H)-tetrazolinon,
 1-terc-butil-5(4H)-tetrazolinon,
 1-(2,2,2-trifluor-etil)-5(4H)-tetrazolinon,
 1-allil-5(4H)-tetrazolinon,
 1-propargil-5(4H)-tetrazolinon,
 1-(2-fluor-fenil)-5(4H)-tetrazolinon,
 1-(3-klór-fenil)-5(4H)-tetrazolinon,
 1-(3-trifluor-metil-fenil)-5(4H)-tetrazolinon,
 1-(4-trifluor-metil-fenil)-5(4H)-tetrazolinon,
 1-(4-klór-fenil)-5(4H)-tetrazolinon,
 1-(2-metil-fenil)-5(4H)-tetrazolinon,
 1-(3-metil-fenil)-5(4H)-tetrazolinon,
 1-(4-metil-fenil)-5(4H)-tetrazolinon,
 1-(2-metoxi-fenil)-5(4H)-tetrazolinon,
 1-(4-metoxi-fenil)-5(4H)-tetrazolinon,
 1-(4-trifluor-metoxi-fenil)-5(4H)-tetrazolinon,
 1-(4-trifluor-metil-tio-fenil)-5(4H)-tetrazolinon,
 1-(3-propil-fenil)-5(4H)-tetrazolinon,
 1-(4-terc-butil-fenil)-5(4H)-tetrazolinon,
 1-(2,4-diklór-fenil)-5(4H)-tetrazolinon,
 1-(2,6-diklór-fenil)-5(4H)-tetrazolinon,
 1-(2-klór-6-metil-fenil)-5(4H)-tetrazolinon,
 1-(3-klór-4-trifluor-metil-fenil)-5(4H)-tetrazolinon,
 1-[4-(2,4-diklór-fenoxi)-fenil]-5(4H)-tetrazolinon,
 1-(3-fenoxi-fenil)-5(4H)-tetrazolinon,
 1-[3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil]-5(4H)-tetrazolinon,
 1-(4-klór-2-fluor-5-izopropoxi-fenil)-5(4H)-tetrazolinon,
 1-[4-klór-2-fluor-5-(metoxi-karbonil)-metoxi-fenil]-5(4H)-tetrazolinon, és
 1-[4-klór-2-fluor-5-(n-pentil-oxi-karbonil)-metoxi-fenil]-5(4H)-tetrazolinon.

A III általános képletű karbamoil-kloridok reprezentáns vegyületei a következők:

N,N-dimetil-karbamoil-klorid,
 N,N-dietil-karbamoil-klorid,
 N-etil-N-metil-karbamoil-klorid,
 N-etil-N-n-propil-karbamoil-klorid,
 N-etil-N-izopropil-karbamoil-klorid,
 N-etil-N-izobutil-karbamoil-klorid,
 N-etil-N-szek-butil-karbamoil-klorid,
 N-etil-N-terc-butil-karbamoil-klorid,
 N-etil-N-ciklopentil-karbamoil-klorid,
 N-etil-N-ciklohexil-karbamoil-klorid,
 N,N-di(n-propil)-karbamoil-klorid,
 N-n-propil-N-izopropil-karbamoil-klorid,
 N-n-propil-N-ciklopentil-karbamoil-klorid,
 N-n-propil-N-ciklohexil-karbamoil-klorid,
 N,N-diizopropil-karbamoil-klorid,
 N-izopropil-N-ciklopentil-karbamoil-klorid,
 N-izopropil-N-ciklohexil-karbamoil-klorid,
 N,N-di(n-butil)-karbamoil-klorid,
 N-n-butil-N-ciklopropil-karbamoil-klorid,
 N,N-diallil-karbamoil-klorid,
 N,N-dipropargil-karbamoil-klorid,
 N-metil-N-fenil-karbamoil-klorid,

N-etil-N-fenil-karbamoil-klorid,
 N-n-propil-N-fenil-karbamoil-klorid,
 N-izopropil-N-fenil-karbamoil-klorid,
 N-izopropil-N-(4-klór-fenil)-karbamoil-klorid,
 5 N-izopropil-N-(4-fluor-fenil)-karbamoil-klorid,
 4-klór-karbonil-morfolin, és
 1-klór-karbonil-piperidin.

A találmány szerinti a) eljárásváltozatban az I általános képletű vegyületek előállítását előnyösen hígítószerekben végezzük. Hígítószerként előnyösen alkalmazhatunk folyékony alifás, cikloalifás és aromás, adott esetben klórozott szénhidrogéneket, mint például benzolt, toluolt, xilolt, kloroformot, klór-benzolt; étereket, mint például dioxánt, dimetoxi-etánt (DME), tetrahidrofuránt (THF);
 15 ketonokat, mint például acetont, metil-etil-ketont, metil-izopropil-ketont, metil-izobutil-ketont; nitrileket, mint például acetonitrilt, propionitrilt; észtereket, mint például etil-acetátot; és folyékony bázisokat, mint például piridint.

A találmány szerinti a) eljárásváltozatot 4-(dimetil-amino)-piridin jelenlétében játszhatjuk le, amely vegyület mint savmegkötő szer, de mint katalizátor is szerepet játszik a reakcióban.

Abban az esetben, ha a reakcióban a 4-(dimetil-amino)-piridint csak katalitikus (sztöchiometrikus mennyiségnél kisebb mennyiségben) mennyiségben alkalmazzuk, akkor az a) eljárásváltozatot további savmegkötő szer jelenlétében (legalább sztöchiometrikus mennyiségben) kivitelezük.

Ilyen további savmegkötő szerként alkalmazhatunk szervetlen bázisokat, mint például alkálifém-karbonátokat vagy -hidrogén-karbonátokat, ezen belül is például nátrium-hidrogén-karbonátot, kálium-hidrogén-karbonátot, nátrium-karbonátot, kálium-karbonátot; valamint szerves bázisokat, mint például tercier aminokat, dialkil-amino-anilineket és piridineket, ezen belül is például trietil-amint, 1,1,4,4-tetrametil-etilén-diamint (TMEDA), N,N-dimetil-anilint, N,N-dietil-anilint, piridint, 1,4-diaza-biciklo[2,2,2]oktánt (DABCO), valamint 1,8-diaza-biciklo[5,4,0]undec-7-ént (DBU).

40 A találmány szerinti a) eljárásváltozatot általában 15–150 °C hőmérsékleten, előnyösen 50–130 °C hőmérsékleten játszhatjuk le.

A reakciót előnyösen normál atmoszferikus nyomáson játszhatjuk le, habár ennél magasabb vagy alacsonyabb nyomásokat is alkalmazhatunk.

45 A találmány szerinti a) eljárásváltozattal a kívánt I általános képletű vegyületeket nagy hozammal kaphatjuk, ha 0,8–1,5 mol III általános képletű vegyületet alkalmazunk 1 mol II általános képletű vegyületre, és a
 50 reakciót 0,01–0,5 mol 4-(dimetil-amino)-piridin, valamint 0,3–1,5 mol további savmegkötő szer jelenlétében játszhatjuk le.

A találmány szerinti b) eljárásváltozatot előnyösen hígítószerek alkalmazásával kivitelezük. Oldószerek, amelyek alkalmasak erre a célra, gyakorlatilag ugyanazok a szerves oldószerek lehetnek, mint amilyeneket a fentiekben a találmány szerinti a) eljárásváltozat esetében ismertettünk.

A b) eljárásváltozat első lépését előnyösen egy savmegkötő szer jelenlétében végezzük. Savmegkötő szer-

ként erre a célra ugyanazokat a vegyületeket alkalmazhatjuk, mint amelyeket a fentiekben a találmány szerinti a) eljárásváltozatnál ismertettünk.

A b) eljárásváltozat második lépésében 4-(dimetil-amino)-piridint kell alkalmaznunk az izomerizációs reakció (karbamoil-migráció) katalizátoraként.

A b) eljárásváltozatot általában 15–150 °C hőmérsékleten, előnyösen 50–130 °C hőmérsékleten kivitelezjük.

Ezt az eljárásváltozatot előnyösen normál atmoszferikus nyomáson kivitelezjük, de ennél magasabb vagy alacsonyabb nyomásokat is alkalmazhatunk.

A találmány szerinti b) eljárásváltozat kivitelezésénél a II és III általános képletű vegyületeket megközelítőleg ekvimoláris mennyiségben alkalmazzuk, majd a reagáltatásuk után kapott elegyet, ami az I általános képletű vegyületet, valamint ennek IV általános képletű izomerét tartalmazza, 0,01–0,5 mol 4-(dimetil-amino)-piridinnel mint katalizátorral reagáltatjuk, abból a célból, hogy a kívánt I általános képletű tetrazolinszármazékot nagy hozammal kapjuk.

A találmány szerinti új eljárást az alábbi példákban – a korlátozás igénye nélkül – részletesen bemutatjuk.

PÉLDÁK

1. szintézispélda

[a] eljárásváltozat; 1 képletű vegyület]

0,63 g 1-(2-klór-6-metil-fenil)-5(4H)-tetrazolinont és 0,44 g 4-(dimetil-amino)-piridint 15 ml toluolban feloldunk, majd az oldathoz 0,59 g dipropil-karbamoil-kloridot adunk. A kapott reakcióelegyet 6 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióterméket ezután hagyományos eljárással tisztítjuk. A 0,90 g kívánt 1-(2-klór-6-metil-fenil)-4-(N,N-dipropil-karbamoil)-5(4H)-tetrazolinont kapunk, amelynek olvadáspontja: 66,5–68,5 °C. Hozam az elméleti hozam 89%-a.

N-szelektivitás: 100% (3. és 4. ábra).

2. szintézispélda

[a] eljárásváltozat; 1 képletű vegyület]

0,63 g 1-(2-klór-6-metil-fenil)-5(4H)-tetrazolinont és 0,50 g kálium-karbonátot és 0,037 g 4-(dimetil-amino)-piridint 15 ml acetonitrilben feloldunk, majd a kapott oldathoz 0,59 g dipropil-karbamoil-kloridot adunk. A ka-

pott reakcióelegyet 6 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióban kapott terméket hagyományos eljárással tisztítjuk. 0,87 g kívánt 1-(2-klór-6-metil-fenil)-4-(N,N-dipropil-karbamoil)-5(4H)-tetrazolinont kapunk, amelynek olvadáspontja 66,5–68,5 °C, hozam az elméleti hozam 86%-a.

N-szelektivitás: 100% (3. és 4. ábra).

3. szintézispélda

[b] eljárásváltozat; 1 képletű vegyület]

2,11 g 1-(2-klór-6-metil-fenil)-5(4H)-tetrazolinont és 1,66 g kálium-karbonátot 50 ml acetonitrilben elkeverünk, majd a kapott oldathoz 1,96 g dipropil-karbamoil-kloridot adunk. A kapott reakcióelegyet 6 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A kapott reakcióterméket hagyományos eljárással tisztítjuk. 2,93 g elegyet kapunk, ami a kívánt N-karbamoil-terméket és az izomer O-karbamoil-vegyületet tartalmazza (5. ábra). Az N-szelektivitás a reakcióban 71%.

A kapott reakcióelegyet és 0,11 g 4-(dimetil-amino)-piridint 40 ml acetonitrilben feloldunk, majd a reakcióelegyet 6 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A kapott reakcióterméket hagyományos eljárással tisztítjuk. 2,51 g kívánt 1-(2-klór-6-metil-fenil)-4-(N,N-dipropil-karbamoil)-5(4H)-tetrazolinont kapunk, amelynek olvadáspontja 66,5–68,5 °C. Hozam az elméleti hozam 86%-a.

N-szelektivitás: 100% (3. és 4. ábra).

Kívánt esetben a fenti reakcióelegyből hagyományos eljárásokkal a két izomert el lehet választani, és izolálni lehet tiszta izomer formájában, és ily módon ezek tulajdonságait meg lehet határozni. Így a fenti reakcióelegyből izolált O-karbamoil-izomer NMR- és IR-spektrumát az 1. és 2. ábrán, míg az N-karbamoil-izomer NMR- és IR-spektrumát a 3. és 4. ábrán mutatjuk be.

További példák

Az 1–3. szintézispéldákban ismertetett eljárással analóg módon az 1. táblázatban részletezett vegyületeket állítottuk elő. A táblázatban megadott vegyületek esetében az N-szelektivitás minden vegyületre 100% csakúgy, mint az 1–3. szintézispéldákban kapott N-karbamoil-vegyület esetében (amely vegyületet az 1. táblázatban 15. példaszámmal ugyancsak felsorolunk).

1. táblázat

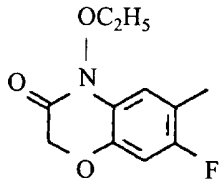
I általános képletű vegyületek jellemzői

Példa száma	R ¹	R ²	R ³	Op. (°C)/n _D ²⁰
1.	propil	etil	etil	1,4787
2.	izopropil	etil	etil	1,4763
3.	terc-butil	etil	etil	1,4760
4.	benzil	etil	etil	1,5321
5.	fenil	etil	etil	57–61 °C
6.	2-klór-fenil	etil	etil	1,5415
7.	3-klór-fenil	etil	etil	68–75 °C

I. táblázat (folytatás)

Példa száma	R ¹	R ²	R ³	Op. (°C)/n _D ²⁰
8.	4-klór-fenil	etil	etil	89–90,5 °C
9.	2-metil-fenil	etil	etil	68,5–71,5 °C
10.	2-etil-etil	etil	etil	1,5263
11.	2-izopropil-fenil	etil	etil	1,5172
12.	2-klór-6-metil-fenil	etil	etil	1,5282
13.	2-klór-6-metil-fenil	metil	metil	96–98 °C
14.	2-klór-6-metil-fenil	etil	etil	1,5380
15.	2-klór-6-metil-fenil	propil	propil	66,5–68,5 °C
16.	2-klór-6-metil-fenil	propil	ciklopentil	92–93 °C
17.	2-klór-fenil	etil	propil	1,5451
18.	2-klór-fenil	etil	butil	1,5292
19.	2-klór-fenil	propil	propil	1,5325
20.	2-klór-fenil	propil	ciklopentil	70–73,5 °C
21.	2-klór-fenil	etil	ciklohexil	77,5–79,5 °C
22.	3-klór-4-izopropil-fenil	etil	etil	69,5–72,5 °C
23.	3-klór-4-izopropil-fenil	allil	allil	47–51 °C
24.	3-klór-4-izopropil-fenil	propargil	propargil	1,5489
25.	3-klór-4-izopropil-fenil	metil	fenil	1,5723
26.	3-klór-4-izopropil-fenil	fenil	fenil	113–116,5 °C
27.	3-klór-4-izopropil-fenil	–(CH ₂) ₅ –		67–70 °C
28.	3-klór-4-izopropil-fenil	–(CH ₂) ₂ –O–(CH ₂) ₂ –		89,5–92,5 °C
29.	3-klór-4-metil-fenil	etil	etil	52–57 °C
30.	3-klór-4-(trifluor-metoxi)-fenil	etil	etil	64,5–69,5 °C
31.	2-klór-etil	etil	etil	1,5013
32.	2-klór-etil	etil	izopropil	1,5329
33.	3-klór-propil	fenil	izopropil	1,5315
34.	2-metoxi-etil	etil	etil	
35.	2-(metil-tio)-etil	etil	etil	
36.	ciklopentil	etil	ciklohexil	
37.	ciklohexil	etil	ciklohexil	
38.	allil	etil	etil	
39.	3-klór-allil	etil	etil	
40.	propargil	etil	etil	
41.	1-fenetil	etil	etil	
42.	2-(trifluor-metil)-fenil	etil	etil	90–92 °C
43.	2-metoxi-fenil	etil	etil	76–78°
44.	2-(metil-tio)-fenil	etil	etil	82–84 °C
45.	3-klór-4-(trifluor-metil-tio)-fenil	etil	etil	61,5–65,5 °C
46.	2-(dimetil-amino)-fenil	etil	etil	
47.	2-(metoxi-karbonil)-fenil	etil	etil	1,5332
48.	4-fenoxi-fenil	etil	etil	1,5706
49.	3,4-(metilén-dioxi)-fenil	etil	etil	
50.	3,4-(etilén-dioxi)-fenil	etil	etil	

I. táblázat (folytatás)

Példa száma	R ¹	R ²	R ³	Op. (°C)/n _D ²⁰
51.	2-nitro-fenil	etil	izopropil	1,5556
52.	2-ciano-fenil	etil	izopropil	
53.	6-klór-3-piridil-metil	etil	etil	
54.		etil	etil	
55.	3-(terc-butil)-5-izoxazolil	etil	etil	
56.	5-(terc-butil)-1,3,4-tiadizol-2-il	etil	etil	
57.	5-(trifluor-metil)-2-piridil	etil	etil	
58.	3-klór-5-(trifluor-metil)-2-piridil	etil	etil	
59.	2-klór-6-metil-fenil	metil	propil	92–94,5 °C
60.	2-klór-6-metil-fenil	metil	izopropil	120–123 °C
61.	2-klór-6-metil-fenil	etil	izopropil	1,5288
62.	2-klór-6-metil-fenil	etil	terc-butil	1,5272
63.	2-klór-6-metil-fenil	propil	szek-butil	1,5301
64.	2-klór-6-metil-fenil	izopropil	izopropil	1,5220
65.	2-klór-6-metil-fenil	butil	butil	1,5202
66.	2-klór-6-metil-fenil	izobutil	izobutil	86–89 °C
67.	2-klór-6-metil-fenil	metil	butil	1,5322
68.	2-klór-fenil	2-klór-etil	2-klór-etil	
69.	2-klór-fenil	propil	2,2,2-trifluor-etil	
70.	2-klór-fenil	2-metoxi-etil	2-metoxi-etil	
71.	2-klór-fenil	2-(metil-tio)-etil	2-(metil-tio)-etil	
72.	2-klór-fenil	3-klór-allil	3-klór-allil	
73.	2-klór-fenil	etoxi	etil	
74.	2-klór-fenil	3-klór-allil-oxi	etil	
75.	2-klór-fenil	ciklopropil	propil	
76.	2-klór-fenil	benzil	etil	
77.	2-klór-fenil	3-klór-benzil	etil	
78.	2-klór-etil	4-fluor-fenil	izopropil	1,5221
79.	2-klór-etil	3-metil-fenil	izopropil	
80.	2-klór-etil	4-(trifluor-metil)-fenil	izopropil	
81.	2-klór-etil	2-metoxi-fenil	izopropil	
82.	2-klór-etil	4-(trifluor-metoxi)-fenil	izopropil	
83.	2-klór-etil	4-(metil-tio)-fenil	izopropil	
84.	2-klór-etil	4-(trifluor-metil-tio)-fenil	izopropil	
85.	2-klór-etil	4-nitro-fenil	izopropil	
86.	2-klór-etil	4-ciano-fenil	izopropil	
87.	2-klór-etil	–(CH ₂) ₂ –S–(CH ₂) ₂ –		

1–5. ábrák magyarázata:

1. ábra

Az 1-(2-klór-6-metil-fenil)-5-(N,N-dipropil-karbamoil-oxi)-tetrazol (1' képletű vegyület) NMR-spektruma, azaz az 1-(2-klór-6-metil-fenil)-4-(N,N-dipropil-karbamoil)-5(4H)-tetrazolinon „O-karbamoil” izomere, mely utóbbit az 1–3. szintézispéldákban írtunk le, és az 1. táblázatban 15. példaként szerepeltettünk.

Az „O-karbamoil” izomert a 3. szintézis példa első lépésében állítottuk elő, majd izoláltuk nagynyomású folyadékkromatográfiás módszerrel (HPLC) az O-/N-izomerek kezdeti elegyéből.

2. ábra

Az 1. ábrán bemutatott „O-karbamoil” vegyület (tisza) IR-spektruma.

3. ábra

A találmány szerinti eljárással az 1–3. szintézispéldában leírt módon előállított, az 1. táblázatban 15. példavegyületként bemutatott 1-(2-klór-6-metil-fenil)-4-(N,N-dipropil-karbamoil)-5(4H)-tetrazolinon NMR-spektruma.

4. ábra

A 3. ábrán bemutatott találmány szerinti vegyület (nujol-ban) IR-spektruma.

5. ábra

A 3. szintézispélda első lépése szerint előállított 1-(2-klór-6-metil-fenil)-4-(N,N-dipropil-karbamoil)-5(4H)-tetrazolinonból és „O-karbamoil” izomeréből álló (71:29) elegy NMR-spektruma.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű 1,4-diszubsztituált-5(4H)-tetrazolinon-származékok, ahol a képletben

R¹ jelentése adott esetben halogénatommal vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 1–12 szénatomos alkilcsoport, adott esetben halogénatommal szubsztituált 3–8 szénatomos alkenil- vagy 3–8 szénatomos alkinil-csoport vagy (a) általános képletű csoport, amelyben

Ar jelentése adott esetben halogénatommal, 1–4 szénatomos alkilcsoporttal, 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, trifluor-metil-tio-, (1–4 szénatomos alkil)-tio-, fenoxi-, nitro- vagy 2–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituált fenilcsoport, naftilcsoport;

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, és

n értéke 0 vagy 1,

R² és R³ jelentése egymástól függetlenül 1–8 szénatomos alkil-, 2–6 szénatomos alkenil-, 3–6 szénatomos alkinil-, 3–8 szénatomos cikloalkilcsoport, halogénatommal adott esetben szubsztituált fenilcsoport, fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, vagy

R² és R³ együttesen 4–8 szénatomos alkilcsoportot vagy 4–8 szénatomos oxi-dialkilén-csoportot alkot

10 szelektív előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet, ahol a képletben R¹ jelentése a tárgyi körben megadottakkal azonos, egy (III) általános képletű vegyülettel, ahol a képletben R² és R³ jelentése a fentiekben megadottakkal azonos,

15 reagáltatunk adott esetben egy hígítószer jelenlétében, és sztöchiometrikus mennyiségnél kisebb mennyiségű 4-(dimetil-amino)-piridin, mint katalizátor, és egy ettől eltérő bázis, mint savmegkötő szer jelenlétében, mely utóbbi mennyisége legalább sztöchiometrikus, és amit szerves bázisok – úgymint alkálifém-karbonátok és alkálifém-hidrogén-karbonátok – és szerves bázisok – úgymint tercier aminok, piridinek, DABCO és DBU – köréből választunk meg, 15–150 °C hőmérsékleten, vagy

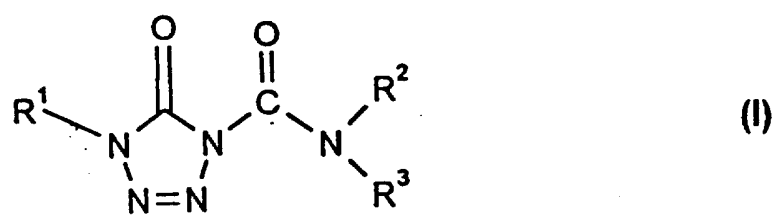
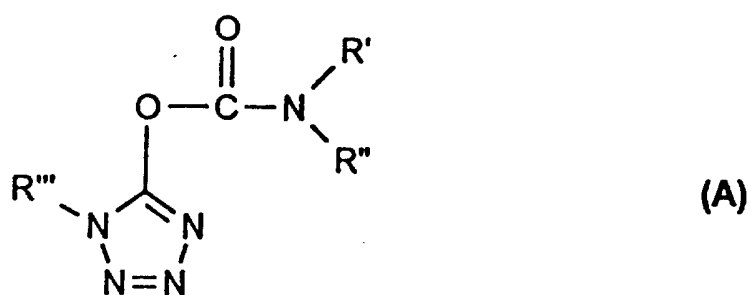
b) egy fentiekben ismertetett (II) általános képletű vegyületet egy fentiekben ismertetett (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, adott esetben egy hígítószer és egy 4-(dimetil-amino)-piridintől eltérő, legalább sztöchiometrikus mennyiségű, az a) eljárásváltozatban meghatározott bázis, mint savmegkötő szer jelenlétében, és a kapott elegyet, ami a tárgyi körben ismertetett (I) általános képletű tetrazolinszármazékból és egy (IV) általános képletű vegyületből, ahol a képletben R¹, R² és R³ jelentése a tárgyi körben megadottakkal azonos, áll, sztöchiometrikus mennyiségnél kisebb mennyiségű 4-(dimetil-amino)-piridinnel mint katalizátorral reagáltatjuk adott esetben egy hígítószer jelenlétében, 15–150 °C hőmérsékleten, és így módon a (IV) általános képletű vegyület(ek)et a kívánt (I) általános képletű izomer vegyületté (vegyületekké) alakítjuk,

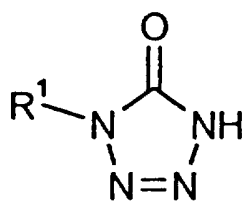
40 mely a) és b) eljárásváltozatokban a 4-(dimetil-amino)-piridint mint katalizátort, a (II) általános képletű kiindulási vegyület 1 móljára vonatkoztatva 0,01–0,5 mol mennyiségben alkalmazzuk.

2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárásváltozat, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót 50–130 °C hőmérsékleten játszátjuk le.

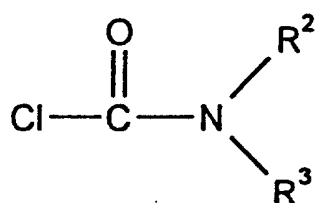
3. Az 1. igénypont szerinti b) eljárásváltozat, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót 50–130 °C hőmérsékleten játszátjuk le.

50

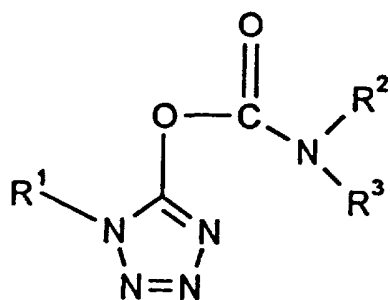




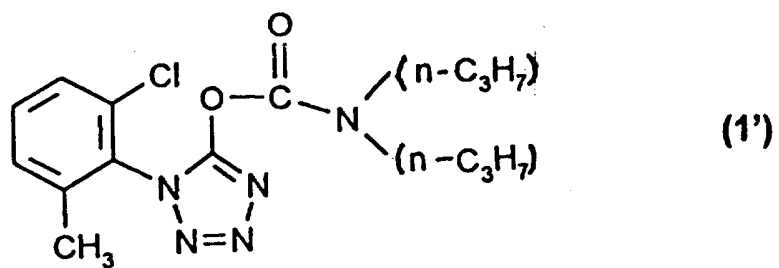
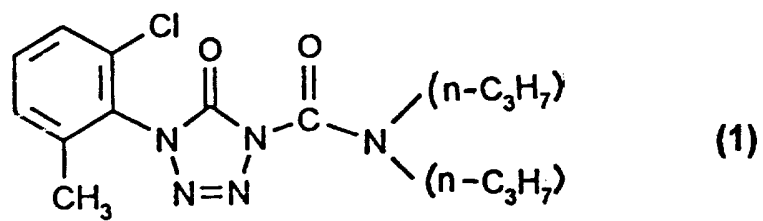
(II)

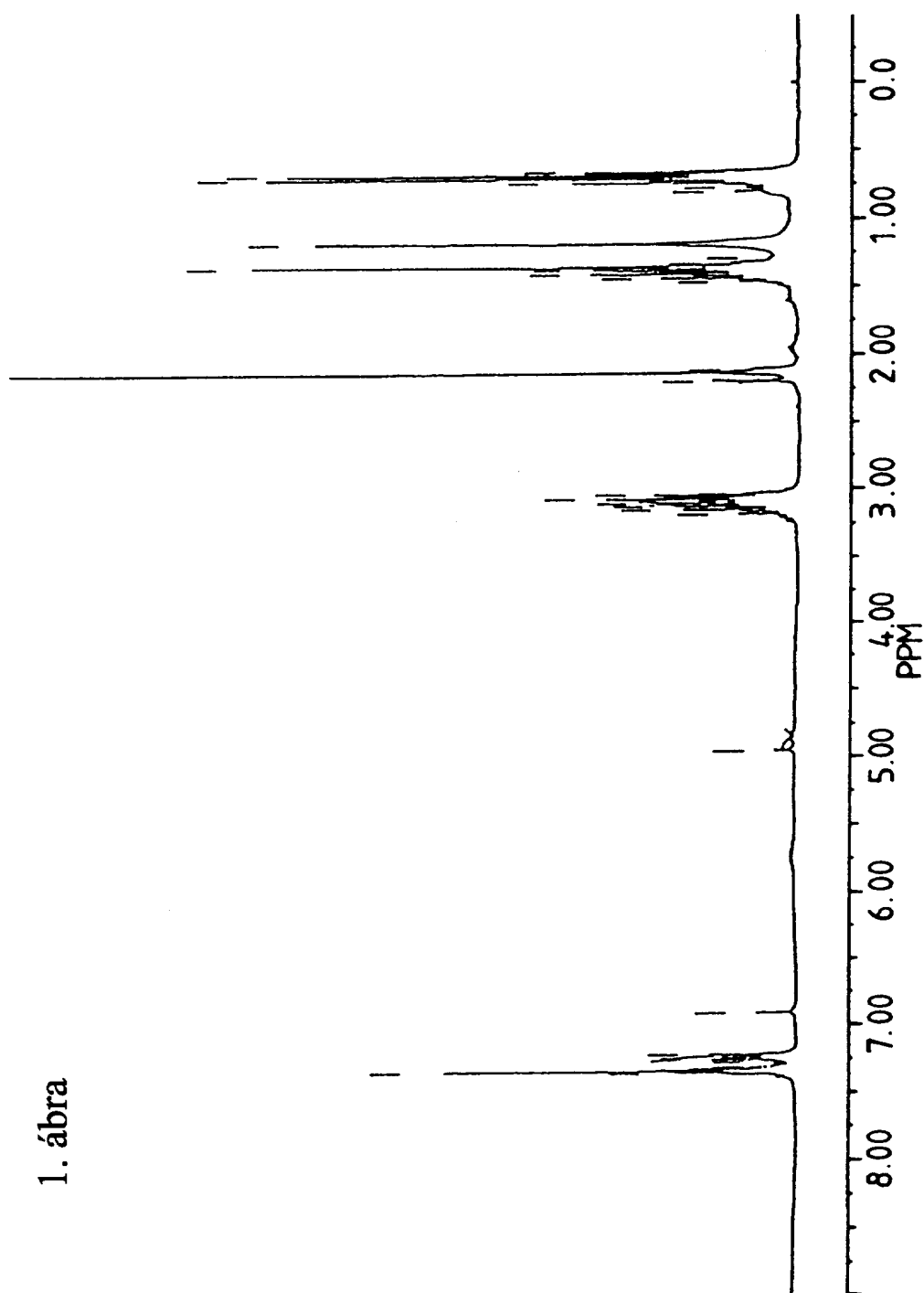


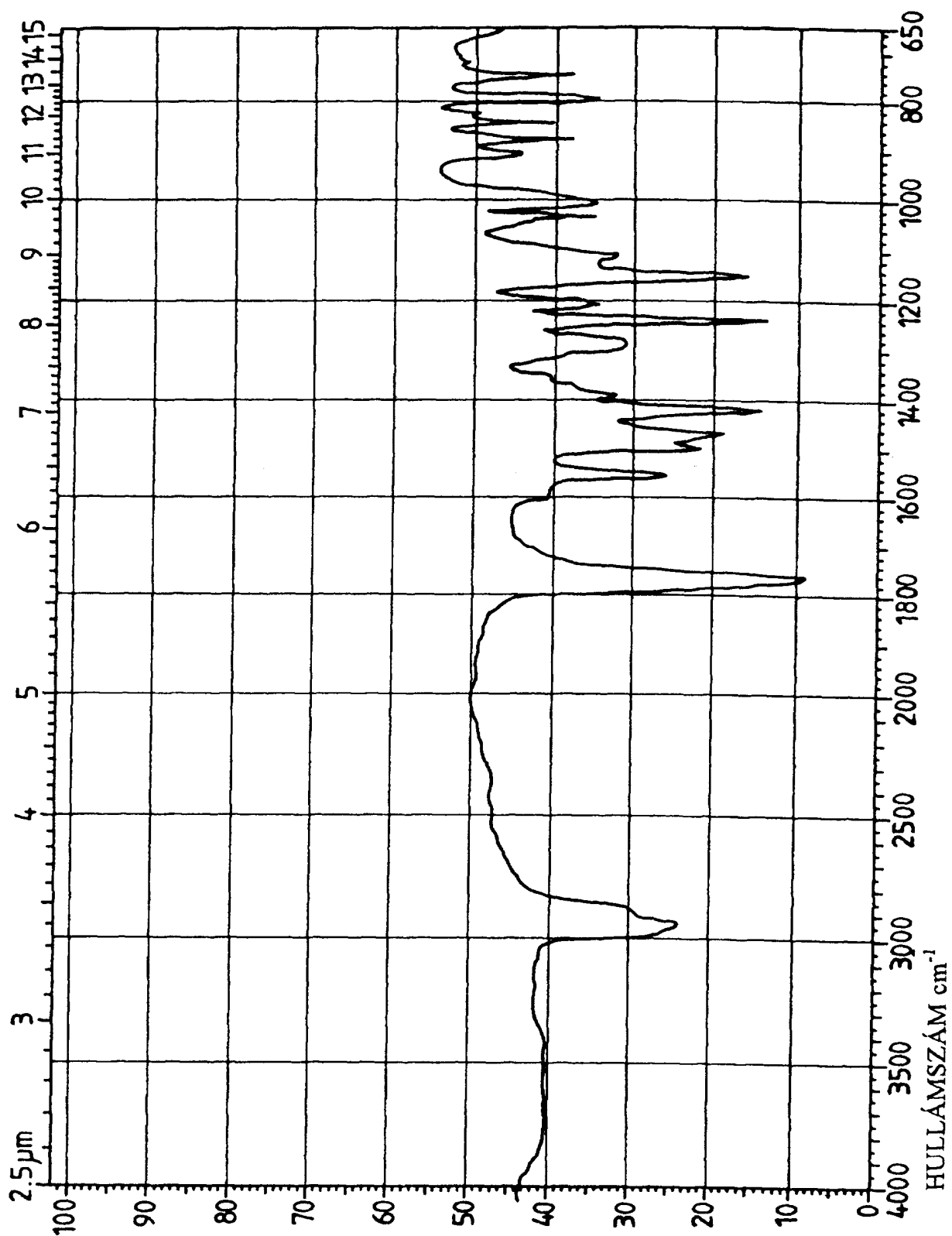
(III)



(IV)

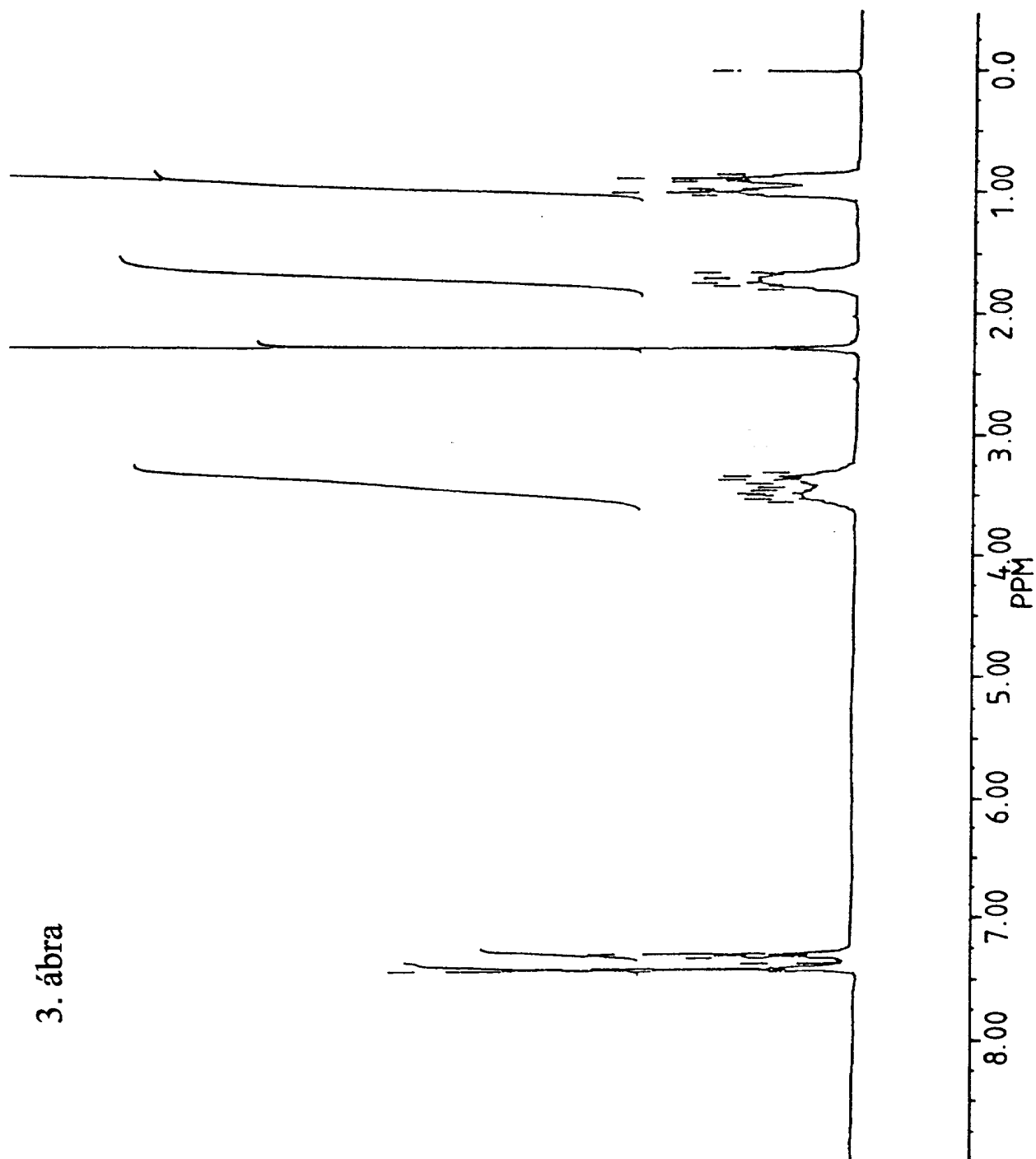


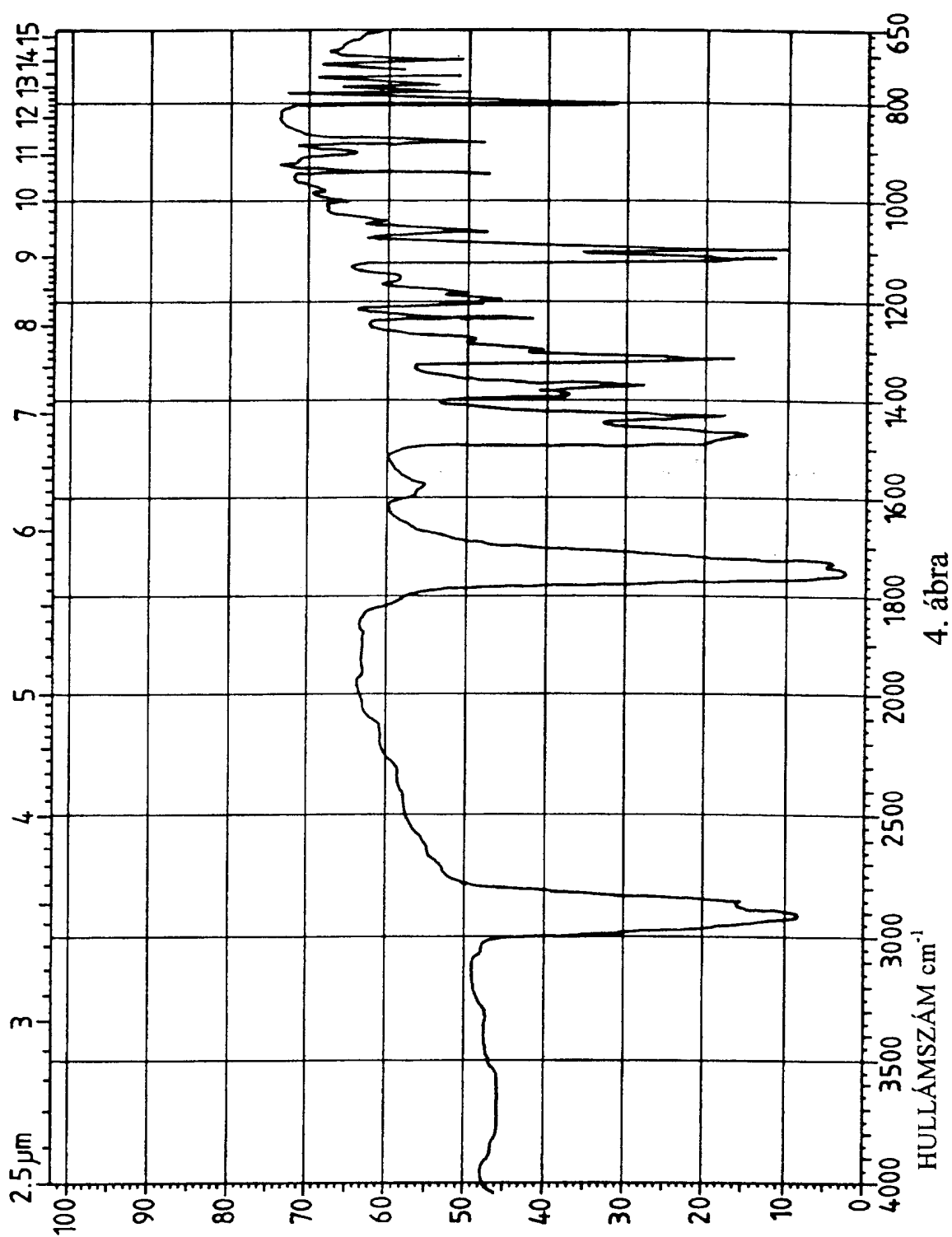


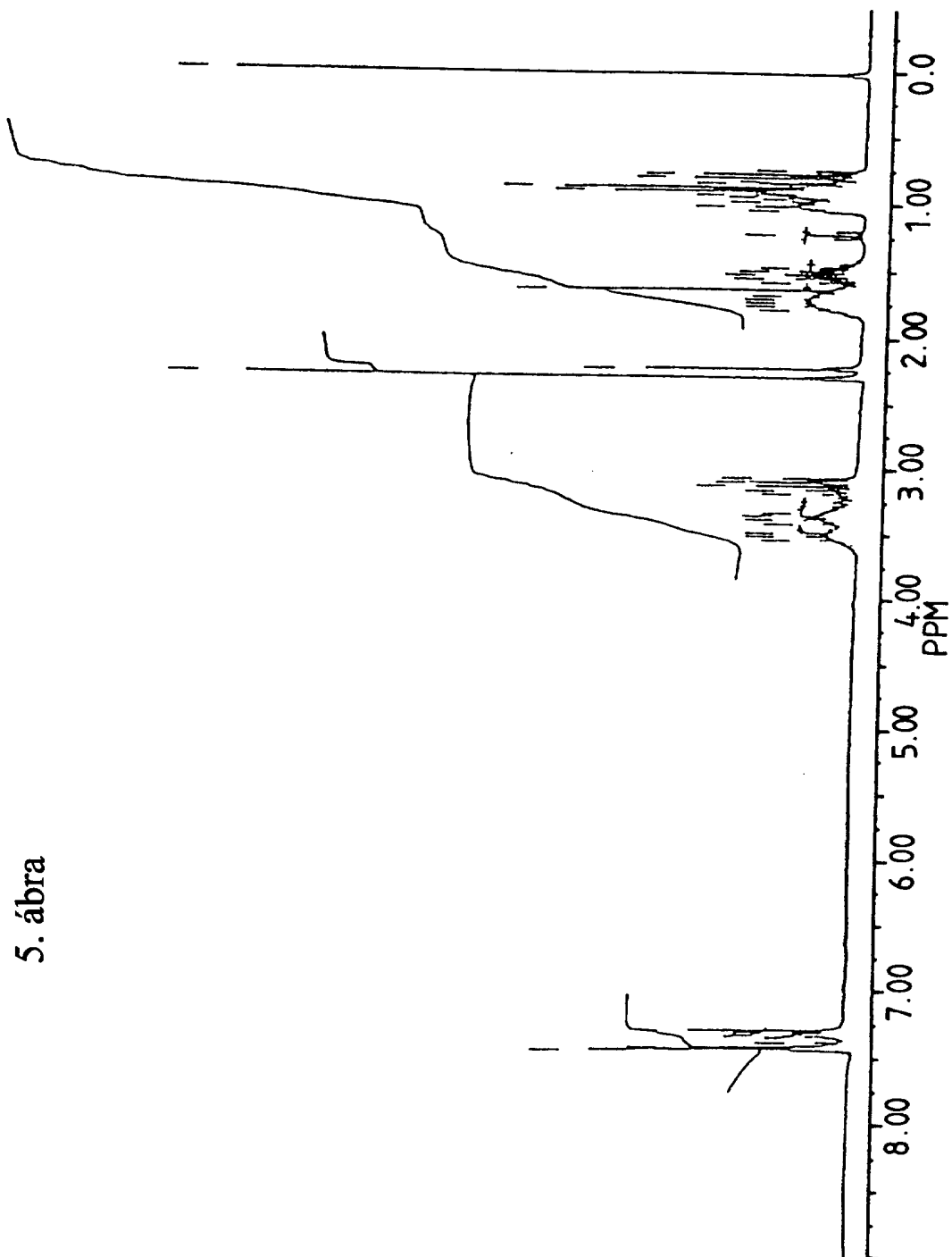


2. ábra

3. ábra







5. ábra