



OPIS PATENTOWY

91654

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 17.06.74 (P. 171970)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07d 51/76
C07d 31/24

Int. Cl.² C07D 241/02
C07D 211/00

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company, Indianapolis
Stany Zjednoczone Ameryki

Sposób wytwarzania nowych fluoroalkoksyfenylometanoli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych fluoroalkoksyfenylometanoli takich jak fluoroalkoksyfenilo-(pirazyńlo-2)-, (pirydylo-3) - i (pirymidynylo-5)metanole, o wzorze 1, w którym R oznacza grupę 2-pirazyńlową, 3-pirydylową lub 5-pirymidylową, R¹ oznacza grupę fenylo-
5 10 15 20 25 30
ową, pirydylową, alkilową o 1—12 atomach węgla lub cykloalkilową o 3—8 atomach węgla, R² oznacza grupę trójfluorometoksyfenylową, cztero-
fluoroetoksyfenylową, pięciofluoroetoksyfenylową, 3,4-(dwufluorometylenodwuo-
ksy)-fenylową lub 2,2,4,4-czterofluoro-1,3-benzodiodksanylo-
wą oraz ich nietoksycznych w stosunku do roślin soli addy-
cyjnych z kwasami. Związki wytworzone sposobem według wynalazku hamują wewnątrz-
kolankowe wydłużenie roślin i znajdują zastosowanie jako składnik czynny środka do regulowania
wzrostu roślin, a także jako środki chwastobój-
cze oraz grzybobójcze.

Belgijski opis patentowy nr 714 003 (z 22 października 1968) opisuje (pirymidynylo-5)metanole stosowane jako środki grzybobójcze i regulatory wzrostu roślin.

Klein i współpracownicy w Journal of Organic Chemistry, 29, 2633 (1964), podają wyłącznie sposób wytwarzania 2-etoksy-(pirazyńlo-3)metanolu. Związkowi temu nie przepisuje się żadnego zastosowania praktycznego.

Rutner i współpracownicy w Journal of Organic Chemistry, 28 1898 (1963) podają sposób wytwarza-

2

nia pirazyłometanolu, ale bez żadnego zastosowania praktycznego.

Hirschberg i współpracownicy w Journal of Heterocyclic Chemistry, 2 209 (1965) podają sposób wytwarzania 2-(3,6-dwumetylopirazyńlo)-fenylo-
5 10 15 20 25 30
karbinolu i związków pokrewnych. Tym niemniej nie podają żadnych praktycznych zastosowań tych związków.

Van Heyningen w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 396 224 (z 6 sierpnia 1968 r.) przedstawił podstawione pochodne piry-
dylo-3-metanu jako związki działające przeciw grzybom wywołującym choroby roślin. Związki odkryte przez Van Heyningena wykazały najsil-
15 20 25 30
niejsze działanie przeciw grzybom unoszącym się w powietrzu, małe bądź też praktycznie żadne przeciw grzybom, z gleby oraz minimalne działa-
nie jako regulatory wzrostu roślin.

Wytworzone sposobem według wynalazku nowe fluoroalkoksyfenylometanole podstawione gru-
pą 2-pirazyńlową, 3-pirydylową i 5-pirymidy-
nylową okazały się skutecznymi regulatorami wzrostu roślin. Wydłużenie wewnątrzkolankowe
roślin uprawnych, dziołniczych roślin leśnych oraz
25 30
darni zostaje zahamowane przez traktowanie tych roślin nowymi związkami w ilości od 56 do 225 gramów na akr, bez uszkodzenia tych roślin.

We wzorze 1, grupa alkilowa o 1—12 atomach węgla oznacza rodnik węglowodoru nasyconego o łańcuchu prostym albo rozgałęzionym, taki jak

metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy, izobutyłowy, II.rz.-butylowy, III.rz.-butylowy, n-amylowy, izoamylowy, II.rz.-amylowy, III.rz.-amylowy, n-heksylowy, izohexylowy, II.rz.-heksylowy, n-heptyłowy, izoheptyłowy, II.rz.-heptyłowy, n-oktyłowy, izooktyłowy, II.rz.-oktyłowy, n-nonyłowy, izononyłowy, n-decylowy, izodecylowy, n-undecylowy, izoundecylowy, n-dodecylowy albo izododecylowy.

Grupa pirydylowa dla R^1 oznacza grupę 2-pirydylową, 3-pirydylową i 4-pirydylową.

Grupa cykloalkilowa o 3—8 atomach węgla oznacza rodnik monocyklicznego nasyconego węglowodoru, taki jak cyklopropylowy, cyklobutyłowy, cyklopentylowy, cykloheksylowy, cykloheptyłowy i cyklooktyłowy.

Nowe związki wytworzone sposobem według wynalazku są określone wzorem 1, który wskazuje obecność znanych rodników organicznych takich jak grupa alkilowa, cykloalkilowa, pirydylowa, pirymidylowa, pirazynylowa i fenyłowa, przy czym oczywiste jest, że rodniki te mogą być podstawione jednym lub więcej podstawnikami, które nie zmieniają właściwości związków w taki sposób, aby mogły być one rozpatrywane oddzielnie.

Związki posiadające strukturę określoną wzorem 1 i zawierające wyżej wymienione podstawniki, rozpatruje się podobnie jak odpowiednie związki niepodstawione. Podstawnikami tymi są atomy chlorowców, grupa hydroksylowa, nitrowa, niższa grupa alkilowa, trójfluorometyłowa, metoksyłowa, metylomerakaptanowa, cyjanowa, hydroksymetyłowa, β -hydroksyetyłowa, acetyłowa, albo acetyamidowa. Wszystkie związki o wzorze 1 zawierają grupę fluoroalkoksyfenylową, oznaczoną symbolem R^2 .

Odpowiednie sole addycyjne związków o wzorze 1 z kwasami, nie działające trująco na rośliny, otrzymuje się w reakcji z kwasami, takimi jak chlorowodorowy, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, azotowy, szczawiowy, p-toluenosulfonowy, benzenosulfonowy, metanosulfonowy i maleinowy. Wiadomo, że odpowiednimi solami są takie, które nie są bardziej toksyczne dla roślin niż wolne zasady, z których są otrzymywane.

Nowe związki o wzorze 1 sposobem według wynalazku wytwarza się stosując jako związki wyjściowe podstawione atomem chlorowca związki heterocykliczne zawierające atom azotu, korzystnie 5-bromopirymidyny, 2-jodopirazyny i 3-bromopiridyny. Związki te są znane, a sposoby wytwarzania opisano w literaturze. Chlorowcopochodne są korzystne ze względu na to, że są one łatwo dostępne oraz wykazują dużą aktywność w reakcjach kondensacji.

Nowe pirymidyno- i pirazynopochodne otrzymuje się rozpuszczając odpowiedni keton na przykład izopropyl-p-trójfluorometoksyfenyloketon i 5-bromopirymidynę albo 2-jodopirazynę w polarnym rozpuszczalniku organicznym o niskiej temperaturze topnienia, albo mieszaninie rozpuszczalników, korzystnie w rozpuszczalniku będącym mieszaniną równych objętości czterowodorofuranu i eteru etylowego. Roztwór chłodzi się do tem-

peratury -70°C i utrzymuje go w tej temperaturze. Dodaje się roztwór alkilometylu alkalicznego, najlepiej n-butylołitu w n-heksanie. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu nocy w obniżonej temperaturze (od -60° do -70°).

Produkt reakcji przemywa się kolejno rozcieńczonym wodnym roztworem chlorku amonu i wodą, warstwę organiczną oddziela się i suszy nad odpowiednią substancją suszącą. Osuszoną warstwę organiczną zateża się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymaną pozostałość poddaje się chromatografii kolumnowej na kolumnie krzemionkowej używając jako rozcieńczalnika mieszaniny aceton-benzen.

Żądany produkt eluuje się z kolumny za pomocą odpowiedniego eluenta, na przykład mieszaniny zawierającej 10 procent objętościowych acetonu i 90 procent objętościowych benzenu. Eluat zawierający produkt zostaje zateżony pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt o wyglądzie ciężkiego oleju identyfikuje się poddając go analizie elementarnej, magnetycznemu rezonansowi jądrowemu (NMR) i analizie spektralnej w podczerwieni, jako α -izopropyl- α -[p-(trójfluorometoksy)fenylo]-(pirymidynyl-5)-(metanol albo jako α -izopropyl- α -[p-(trójfluorometoksy)fenylo]-(pirazynyl-2)-metanol zależnie od wyjściowego związku heterocyklicznego zawierającego atom azotu.

Wytwarzanie podstawionych pochodnych 3-piridyny przeprowadza się w nieco odmienny sposób. Rozpuszczalnik składający się z równych objętości czterowodorofuranu i eteru etylowego chłodzi się do temperatury około -30° do -40°C , dodaje do niego n-heksanowy roztwór n-butylołitu i całość chłodzi się do temperatury około -70°C . W odpowiednim rozpuszczalniku, korzystnie bezwodnym eterze etylowym rozpuszcza się 3-bromopirydynę i otrzymany roztwór eterowy wkrapla się do roztworu n-butylołitu w mieszaninie czterowodorofuranu — eter, przy czym utrzymuje się temperaturę około -70°C . Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się odpowiedni keton, na przykład keton izopropyl-p-trójfluorometoksyfenylowy rozpuszczony w bezwodnej mieszaninie czterowodorofuran — eter etylowy (1:1). Dalsze postępowanie jest analogiczne jak w przypadku wytwarzania pochodnych pirymidyny i pirazyny. Otrzymany produkt zidentyfikowano metodami analizy elementarnej i magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) jako α -izopropyl- α -[p-(trójfluorometoksy)fenylo]-(pirydyl-3)-metanol.

Sole addycyjne związków o wzorze 1 z kwasem nie działającym toksycznie na rośliny, wytwarza się znanymi sposobami. Wolne zasady rozpuszcza się w eterze, roztwór chłodzi się i nasycza na przykład bezwodnym, gazowym chlorowodorem. Sól addycyjną podstawionego związku z kwasem chlorowodorowym wytrąca się, po czym sączy się ją i oczyszcza przez rekryształizację.

Przykładami związków o wzorze 1 są następujące:

α -metylo- α -[p-(trójfluorometoksy)fenylo]-(pirymidynyl-5)-metanol

α -etylo- α [p-(pentafluoroetoksy)fenylo]-(pirymidynylo-5)metanol
 α -metylo- α [p-(trójfluorometoksy)fenylo]-(pirazynylo-2)metanol
 α -etylo- α [p-(pentafluoroetoksy)fenylo]-(pirazynylo-2)metanol, chlorowodorek α -[p-(pentafluoroetoksy)fenylo]- α -(n-propylo)-(pirydylo-3)metanolu
 α -(3,4)-dwufluorometylenodwuoksy(fenylo)- α -(n-beptylo)-(pirymidynylo-5)metanol
bromowodorek α -n(n-oktylo)- α -[p-(1,1,2,2-czterofluoroetoksy)fenylo]-(pirydylo-3)metanol
siarczan α -izobutylo- α -[p-(1,2,2-czterofluoroetoksy)fenylo]-(pirazynylo-2)metanolu
 α -izopropylo- α -(2,2,4,4-czterofluoro-1,3-benzodioxan-6-ylo)-(pirymidynylo-5)metanol
 α -(n-pentylo)- α -[p-(trójfluorometoksy)fenylo]-(pirazynylo-2)metanol, metonosulfonian α -(n-nonylo)- α [p-(trójfluorometoksy)fenylo]-(pirymidynylo-5)metanol
szczawian α -(n-dodecylo)- α [p-(1,1,2,2-czterofluoroetoksy)fenylo]-(pirydylo-3)metanol
 α -(n-decylo)- α -[p-trójfluorometoksy)fenylo]-(pirymidynylo-5)metanol
 α -cyklopropylo- α -[p-1,1,2,2-czterofluoroetoksy)fenylo]-(pirydylo-2)metanol
 α -cyklobutylo- α -[p-(trójfluorometoksy)fenylo]-(pirazynylo-2)metanol
 α -cyklopentylo- α [p-(pentafluoroetoksy)fenylo]-(pirymidynylo-5)metanol
 α -(p-tolilo)- α -[p-(trójfluorometoksy)fenylo]-(pirydylo-3)metanol
 α -(α , α , α -trójfluoro-m-tolilo)- α -[p-(trójfluorometoksy)fenylo]-(pirazynylo-2)metanol
 α -cyklooktylo- α -[p-(pentafluoroetoksy)fenylo]-(pirazynylo-2)metanol
 α -(p-bromofenylo)- α -[p-(trójfluorometoksy)fenylo]-(pirydylo-3)metanol
 α -(3,4-dwufluorometylenodwuoksy)- α -[m-fluorofenylo]-(pirymidynylo-5)metanol
 α -(o-chlorofenylo)- α -[p-(piecioletuorometoksy)fenylo]-(pirazynylo-2)metanol
 α -(3-pirydylo)- α -[p-(trójfluorometoksy)fenylo]-(pirydylo-3)metanol

Ketonowe związki pośrednie stosowane w sposobie według wynalazku są także nowymi związkami, o wzorze 2, w którym R^1 i R^2 mają takie same znaczenie jak podano przy omówieniu wzoru 1.

Wytwarzanie nowych ketonów prowadzi się znanymi sposobami. I tak na przykład wytworzenie ketonu izopropylo-p-trójfluorometoksyfenylowego przeprowadza się według sposobu opisanego przez Shepparda w Journal of Organic Chemistry 29, 1 (1964). Postępując na ogół w ten sam sposób, można łatwo otrzymać inne, pokrewne ketony.

Wytwarzanie ketonów zawierających resztę 3,4-(dwufluorometylenodwuoksy)fenyłową przeprowadza się najpierw przez syntezę 3,4-dwufluorometylenodwuoksy)bromobenzenu według Stogryna, Journal of Organic Chemistry 37, 673 (1972). Otrzymany podstawiony bromobenzen poddaje się reakcji z aldehydem na przykład z aldehydem izomasłowym, w obecności n-butylo-litu, w temperaturze około -40°C , uzyskując jako produkt

pośredni alkohol, stanowiący izopropylo-3,4-(dwufluorometylenodwuoksy) fenylokarbinol. Otrzymany alkohol utlenia się trójtlenkiem chromu w wodnym roztworze kwasu octowego uzyskując izopropylo-3,4-(dwufluorometylenodwuoksy) fenyloketon. Dalsze 3,4-(dwufluorometylenodwuoksy)fenyloketony podstawione grupą alkilową albo aryłową można otrzymać zasadniczo w ten sam sposób.

Wytwarzanie fenyloalkiloketonów podstawionych grupą piecioletuorometoksyłową dokonuje się według sposobu opisanego przez Biełousa i współpracowników w Journal Organic Chemistry (ZSRR) 7, 1521 (1971). Według tego sposobu p-bromofenol poddaje się reakcji z bezwodnikiem kwasu trójfluorooctowego w obecności czterofluorku siarki i fluorowodoru, otrzymując piecioletuorometoksy-4-bromobenzen. Związek ten poddaje się reakcji z aldehydem izomasłowym w obecności n-butylo-litu z otrzymaniem jako produktu pośredniego alkoholu stanowiącego izopropylo-p-(piecioletuorometoksy)fenylo-karbinol. Alkohol ten utlenia się trójtlenkiem chromu w obecności wodnego roztworu kwasu octowego uzyskując keton, stanowiący izopropylo-p-(piecioletuorometoksy)fenyloketon.

Związek stanowiący 1,1,2,2-czterofluoroetoksy-4-bromobenzen jest dostępny w handlu. Jest on używany do wytwarzania związku Grignard'a, który poddaje się reakcji nityrlem kwasu izomasłowego uzyskując jeden z żądanych ketonów, izopropylo-p-(1,1,2,2-czterofluoroetoksy)fenyloketon. Inne ketony o podstawnikach p-(1,1,2,2-czterofluoroetoksy)fenyłowym, alkilowym albo aryłowym wytwarza się w sposób analogiczny.

Ketony takie jak izopropylo-2,2,4,4-czterofluoro-1,3-benzodioxan-6-yloketon otrzymuje się, stosując jako produkt pośredni chlorowcobenzodioxan. 2,2,4,4-czterofluoro-6-chloro-1,3-benzodioxan wytwarza się działając estryem 2-trójchlorometylo-4-chlorofenyłowym kwasu fluorowodorowego na bezwodny kwas fluorowodorowy. Otrzymany związek można stosować również do wytwarzania izopropylo-2,2,4,4-czterofluoro-1,3-benzenodioxan-6-yloketonów albo analogicznych ketonów podstawionych grupą alkilową albo aryłową według sposobów podanych powyżej dla otrzymywania innych ketonów.

Nowe, fluoroalkoksyfenylo-metanoły wykazują aktywność chwastobójczą, grzybobójczą oraz jako regulatory wzrostu roślin. I tak stwierdzono na przykład, że pewien rodzaj pleśni, na przykład pleśń występująca na ogórkach, można całkowicie zwalczyć stosując środek grzybobójczy zawierający 400 części na milion związku o wzorze ogólnym 1.

Stwierdzono również, że nowe związki o wzorze 1 są szczególnie skuteczne w hamowaniu wewnątrzkomórkowego wzrostu roślin, jeśli je zastosować w ilościach leżących w zakresie 56–2810 gramów na akr. W tym zakresie nie występuje żadne szkodliwe działanie na rośliny i rośliny nie ulegają uszkodzeniom. Można użyć większe ilości związku, ale nie jest to ekonomiczne. Dokładne

ilości związku, jakie należy stosować różnią się między sobą zależnie od użytego związku jak i wrażliwości roślin poddawanych działaniu związku.

Roślinami, w stosunku do których związki o wzorze 1 wykazują aktywność, są: rośliny zbożowe, ozdobne, leśne oraz darń. Należą do nich: ogórki, fasola sojowa, chryzantema, pszenica, owies, jęczmień, kukurydza, żyto, kociępka, ryż, bawełna, pomidor i trawy.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku zawdzięczają swoje działanie chwastobójcze oraz działanie regulujące wzrost roślin swoim wyjątkowym własnościom, a mianowicie temu, że są antagonistami kwasu gibberelowego, co wyjaśnia szerokie spektrum działania tych związków. W próbach dokonanych poza roślinami, mających na celu przedstawienie aktywności kwasu gibberelowego, wspomniane związki okazały się antagonistami tego kwasu już w tak niskich stężeniach, jak 10^{-5} mola.

Jeśli podzielać na rośliny jednocześnie związkiem hamującym i kwasem gibberelowym, to wówczas wpływy wzrostu i zahamowania znoszą się częściowo. Wzrost roślin z zahamowanym wzrostem można pobudzić, stosując kwas gibberelowy w dowolnym czasie po użyciu inhibitora.

Największy wpływ tych związków na rośliny obserwowano przy działaniu tymi związkami na korzenie, aczkolwiek z powodzeniem można stosować także inne metody działania, takimi jak natrysk na liście i działanie na nasiona.

Związki o wzorze 1 stosuje się w znany sposób, w postaci ciekłej odpowiedniej do zraszania, koncentratów do rozpylania, zwilżalnych proszków i pyłów.

Dla każdego z takich zastosowań, że wspomnianych związków tworzy się środek, który obok substancji czynnej, może zawierać również jeden albo więcej dodatków przyswajalnych przez kulturę rolną, takich jak woda, związki wielowodorotlenowe, produkty destylacji ropy i inne substancje dyspergujące, powierzchniowo czynne, emulgatory i subtelnie rozdrobnione wypełniacze. Stężenie poszczególnych związków podstawionych grupą fluoroalkosyfenolową zmienia się w zależności od żądanej postaci środka, a mianowicie czy wytwarza się dający się emulgować koncentrat, czy zwilżalny proszek, który następnie rozcieńcza się dodatkowym, obojętnym nośnikiem, takim jak woda.

Środek zawierający wytworzone sposobem według wynalazku nowe związki, korzystnie stosuje się w postaci koncentratów ciekłych lub stałych, które następnie rozcieńcza się do żadanego stężenia.

Poniżej przedstawiono sposób syntezy nowych ketonów stosowanych w sposobie według wynalazku.

Synteza I. izopropylu-p-trójfliuorometoksyfenyloketon.

Stosując około 800 ml bezwodnego tetrahydrofuranu jako rozpuszczalnika, wytrwarza się odczynnik Grignard'a z 50 g eteru p-bromofenylo-trójfliuorometylowego i z 5,5 g wiórków magnezowych. Do otrzymanego odczynnika Grignard'a do-

daje się, wkraplając powoli 15 g nitrylu izomasłowego. Nitryl wkrapla się w ciągu około pół godziny. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 10 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, chłodzi i rozkłada, dodając podczas energicznego mieszania wodny roztwór 1 N kwasu solnego do uzyskania wartości pH około 3. Warstwę wodną oddziela się od warstwy organicznej. Warstwę organiczną suszy się nad bezwodnym siarczanem magnezu. Następnie substancję susząc oddziela się i filtrat zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość destyluje się otrzymując ciekły produkt o temperaturze wrzenia $97-98^{\circ}\text{C}$ pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt ważył 19 g. Badając widmo w podczerwieni zidentyfikowano go jako izopropylu-p-trójfliuorometoksyfenyloketon.

Synteza II. Izopropylu-p-pentafluoroetoksyfenyloketon.

Wychodząc z 4-bromofenolu, 4-bromo-pięciofluoroetoksybenzen otrzymuje się sposobem opisanym przez Biełousa i współpracowników w Journal of Organic Chemistry (ZSRR) 7, 1521 (1971).

Do roztworu 15 g otrzymanego 4-bromopięciofluoroetoksybenzen w 200 ml bezwodnego eteru etylowego dodaje się 25 ml 22% roztworu n-butylo-litu w n-heksanie. Mieszaninę chłodzi się do temperatury około -60°C , i utrzymując ją w tej temperaturze dodaje rowoli roztwór 10 g aldehydu izomasłowego w 200 ml bezwodnego eteru etylowego. Mieszaninę reakcyjną podczas mieszania się w temperaturze około -60°C w ciągu nocy i kontynuuje mieszanie w ciągu 48 godzin w temperaturze pokojowej. Do mieszaniny produktów reakcji dodaje się wodny roztwór chlorku amonowego. Warstwę organiczną oddziela się i suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu. Substancję susząc odsącza się. przesącza zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując około 23 g produkt. Badając widmo w podczerwieni zidentyfikowano otrzymany związek jako p-pięciofluoroetoksyfenylokarbinol.

Z otrzymanego karbinolu w ilości 20 g wytwarza się zawiesinę w 200 ml lodowatego kwasu octowego mieszając i do uzyskanej mieszaniny dodaje się 20 g trójtlenku chromu rozpuszczonego w 30 ml wody. Dodawanie przeprowadza się ostrożnie, utrzymując temperaturę reakcji poniżej 80°C . Mieszanie kontynuuje się w ciągu 4 godzin.

Mieszaninę produktów reakcji chłodzi się i wlewa do mieszaniny rozdrobnionego lodu oraz wodnego 50% roztworu wodorotlenku sodowego, po czym pH doprowadza się do wartości 8. Tak otrzymaną mieszaninę poddaje się ekstrakcji dużą ilością eteru, ekstrakty eterowe łączy się i przemysła rozcieńczonym wodnym roztworem wodorotlenku sodowego. Roztwór eterowy suszy się i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość poddaje się rozdzielowi chromatograficznemu na kolumnie zawierającej krzemionkę, przy czym jako eluentu i rozpuszczalnika stosuje się benzen. Uzyskuje się 7 g produktu, który zidentyfikowano metodą magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) i absorbcji w podczerwieni jako izopropylu-p-pentafluoroetoksyfenyloketon.

Synteza III. 3,4-(dwufluorometylenodwuoksy)fenyloizopropylketon.

Mieszaninę 50 g 3,4-(metylenodwuoksy)bromobenzenu i 200 g pięciochlorku fosforu ogrzewa się w ciągu około 4 godzin w temperaturze około 80° C. Pod koniec mieszaninę produktów reakcji destyluje się i zbiera substancję o temperaturze wrzenia 115–125°C. Produkt w ilości 42 g i zidentyfikowano metodą magnetycznego rezonansu jądrowego (N M R) jako 3,4-(dwuchlorometylenodwuoksy)bromobenzen.

Mieszaninę 42 g 3,4-(dwuchlorometylenodwuoksy)bromobenzenu i 28 g trójfluorku antymonu ogrzewa się pod zmniejszonym ciśnieniem. Po destylacji w temperaturze 80–82°C zbiera się 34 g produktu, który na podstawie analizy elementarnej zidentyfikowano jako 3,4-(dwufluorometylenodwuoksy)bromobenzen. Do 56 g 3,4-(dwufluorometylenodwuoksy)bromobenzenu w 250 ml czterowodorofuranu dodano 110 ml 22% roztworu n-butyloitu w n-heksanie w temperaturze –70°C, w atmosferze azotu. Do mieszaniny dodaje się 16 g aldehydu izomasłowego i całość miesza się w ciągu nocy w temperaturze około –70°C. Mieszaninę produktów reakcji wlewa się do stężonego wodnego roztworu chlorku amonowego, podczas mieszania. Następnie oddziela się i suszy warstwę organiczną. Substancję suszącą odsącza się i pod zmniejszonym ciśnieniem wydziela rozpuszczalnik organiczny. Otrzymuje się surowy 3,4-(dwufluorometylenodwuoksy)fenyloizopropylkarbinol, w ilości 27 g, który stosuje się w następnym etapie bez oczyszczania.

Postępując w sposób analogiczny do opisanego w syntezie II, karbinol w ilości 27 g utlenia się trójtlenkiem chromu w lodowatym kwasie octowym, otrzymując 1,6 g 3,4-(dwufluorometylenodwuoksy)fenyloizopropylketonu, który zidentyfikowano na podstawie widma magnetycznego rezonansu jądrowego (N M R).

Synteza IV. Cykloheksylo-3,4-(dwufluorometylenodwuoksy)-fenyloketon.

Do roztworu 24 g 3,4-(dwufluorometylenodwuoksy)bromobenzenu w 250 ml eteru dodaje się 2,4 g wiórków magnezowych. Do otrzymanego odczynnika Grignard'a dodaje się 11 g cykloheksylokarboksyaldehydu w 50 ml bezwodnego eteru etylowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 2–3 godzin. Do mieszaniny produktów reakcji dodaje się w temperaturze pokojowej stężony wodny roztwór chlorku amonowego. Warstwę organiczną oddziela się, suszy, odsącza substancję osuszającą i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Tak otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w benzynie i poddaje rozdzielni chromatograficznej na kolumnie krzemionkowej z zastosowaniem benzenu jako eluenta. W wyniku tego rozdzielu otrzymano 8 g cykloheksylo-3,4-(dwufluorometylenodwuoksy)fenyloketonu, który zidentyfikowano na podstawie widma w podczerwieni i widma magnetycznego rezonansu jądrowego (N M R).

Postępując zasadniczo w sposób opisany powyżej i stosując odpowiednie substraty otrzymuje się

następujące ketony:

3,4-dwufluorometylenodwuoksy)fenyloundecyloketon, temperatura topnienia oleju, zidentyfikowany na podstawie widma w podczerwieni. 3-chloro-4-czterofluoroetoksybenzofenon, temperatura topnienia oleju, zidentyfikowany na podstawie widma w podczerwieni, 3-pirydylo-p-czterofluoroetoksyfenyloketon, temperatura topnienia oleju, zidentyfikowany na podstawie widma w podczerwieni.

Podane przykłady ilustrują sposób według wynalazku.

Przykład I. α -izopropyl- α -[p-(trójfluorometoksy)fenylo]-(pirymidynilo-5)metanol.

Do roztworu 19 g (0,082 mola) izopropyl-p-trójfluorometoksyfenyloketonu w 250 ml mieszaniny równych objętości czterowodorofuranu i eteru etylowego dodaje się roztwór 32 g (0,1 mola) 5-bromopiryminy w 350 ml mieszaniny czterowodorofuran — eter etylowy i mieszaninę chłodzi się do temperatury –70° C w atmosferze suchego gazowego azotu. Do mieszaniny, podczas mieszania i w temperaturze około –70°C, w atmosferze suchego azotu, dodaje się 60 ml 15% roztworu n-butyloitu w n-heksanie. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w temperaturze około –70°C, podczas mieszania w ciągu 8 godzin. Następnie mieszaninę produktów reakcji pozostawia się do osiągnięcia temperatury pokojowej, po czym dodaje wodny roztwór chlorku amonowego i oddziela warstwę od organicznej.

Warstwę organiczną przemywa się wodą i suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu. Substancję osuszającą odsącza się, a przesącz zateża pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 33 g oleistego produktu. Produkt poddaje się rozdzielni chromatograficznej na kolumnie krzemionkowej. Żadana substancję eluuje się z kolumny stosując mieszaninę 10 procent objętościowych acetonu i 90 procent objętościowych benzenu. Eluant acetonobenzenowy zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskując około 14 g ciężkiej substancji oleistej. Substancję tę na podstawie analizy metodą N M R, absorpcji w podczerwieni oraz analizy elementarnej zidentyfikowano jako α -izopropyl- α -[p-(trójfluorometoksy)-fenylo]-(pirymidynilo-5)metanol

Analiza:

dla $C_{15}H_{15}F_3N_2O_2$: obliczono C, 57,69; H, 4,84; N, 8,97; znaleziono C, 57,42; H, 4,65; N, 9,01.

Postępując w sposób analogiczny do opisanego powyżej i stosując odpowiednie substraty wytwarza się:

α -izopropyl- α -[p-1,1,2,2-czterofluoroetoksy)fenylo]-5-piryminometanol, temperatura topnienia oleju barwy ciemno brązowej, budowa zidentyfikowana na podstawie widma magnetycznego rezonansu jądrowego (N M R).

α -izopropyl- α -[p-(pięciofluoroetoksy)fenylo]-(pirymidynilo-5) metanol, (temperatura topnienia oleju budowa zidentyfikowana na podstawie widma magnetycznego rezonansu jądrowego (N M R).

Analiza:

dla $C_{16}H_{15}F_5N_2O_2$: obliczono C, 53,04; H, 4,17; N, 7,73; znaleziono C, 53,25; H, 4,25; N, 8,00;

α -(n-propyl)- α -[p-(trójfluorometoksy)fenylo]-(piry-

midynylo-5)-metanol, temperatura topnienia 94-95°C, budowa zidentyfikowana na podstawie analizy elementarnej i widma magnetycznego rezonansu jądrowego (N M R).

Analiza:

dla $C_{15}H_{15}F_3N_2O_2$ obliczono: C, 57,69; H, 4,84; N, 8,97;
znaleziono: C, 57,73; H, 5,06; N, 8,86.

α -fenylo- α -[p(1,1,2,2-czterofluoroetoksy)fenylo]-(pirymidynylo-5)metanol, temperatura topnienia szkła, budowa zidentyfikowana na podstawie analizy elementarnej i widma magnetycznego rezonansu jądrowego (N M R).

Analiza:

dla $C_{19}H_{14}F_4N_2O_2$ obliczono: C, 62,98; H, 3,89; N, 7,73;
znaleziono: C, 62,74; H, 3,83; N, 7,57;

α -cykloheksylo- α -[p-(1,1,2,2-czterofluoroetoksy)-fenylo]-(pirymidynylo-5)metanol, temperatura topnienia oleju budowa zidentyfikowana na podstawie widma magnetycznego rezonansu jądrowego (N M R).

Analiza:

dla $C_{19}H_{20}F_4N_2O_2$ obliczono: C, 62,98; H, 3,89; N, 7,73;
znaleziono: C, 62,74; H, 3,83; N, 7,57.

α -n-heksylo- α -[p-(1,1,2,2-czterofluoroetoksy)-fenylo]-(pirymidynylo-5) metanol, temperatura topnienia oleju, budowa zidentyfikowana na podstawie widma magnetycznego rezonansu jądrowego (N M R)
 α -(m-chlorofenylo)- α -[p-(1,1,2,2-czterofluoroetoksy)-fenylo]-(pirymidynylo-5) metanol, temperatura topnienia oleju, budowa zidentyfikowana na podstawie widma magnetycznego rezonansu jądrowego (N M R).

Przykład II. α -cykloheksylo- α -[3,4-(dwufluorometylenodwuoksy(fenylo)]-(pirymidynylo-5) metanol.

Do roztworu 8 g cykloheksylo-3,4-(dwufluorometylenodwuoksy)-fenyloketonu w 125 ml mieszaniny równych objętości czterowodorofuranu i eteru etylowego dodaje się roztwór 4,7 g 5-bromopirymidyny w 50 ml mieszaniny czterowodorofuran-eter etylowy, całość chłodzi się do temperatury -70°C w atmosferze suchego gazowego azotu. Mieszaninę miesza się i utrzymuje w temperaturze około -70°C , w atmosferze suchego gazowego azotu, następnie dodaje się 13 ml 15% roztworu n-butylołitu w n-heksanie. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną utrzymuje się, mieszając w temperaturze -70°C w ciągu 8 godzin.

Mieszaninę produktów reakcji pozostawia się do osiągnięcia temperatury pokojowej. Następnie dodaje się wodny roztwór chlorku amonowego i oddziela warstwę organiczną od wodnej. Warstwę organiczną przemywa się wodą i suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu. Substancję osuszającą odsacza się, a przesącz zateża otrzymując 7 g surowego produktu. Produkt ten poddaje się rozdzielowi chromatograficznemu na kolumnie krzemionkowej, a żądany produkt eluuje z kolumny za pomocą mieszaniny rozpuszczalników złożonej z 10% objętościowych acetonu i 90% objętościowych benzenu. Tak otrzymany eluat zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość zastyka w postaci szklistej masy o temperaturze topnienia około 64°C . Na podstawie widma magnetycznego rezonansu jądrowego (N M R) substancję zidenty-

fikowano jako α -cykloheksylo- α -[3,4]-(dwufluorometylenodwuoksy)-fenylo]-(pirymidynylo-5) metanol.

Analiza:

dla $C_{18}H_{18}F_2N_2O_2$ obliczono: C, 62,06; H, 5,21; N, 8,04;
znaleziono: C, 61,85; H, 4,94; N, 7,81.

Postępując zasadniczo w sposób, analogiczny do opisanego powyżej i stosując odpowiednie substrady, otrzymuje się: α -[3,4-(dwufluorometylenodwuoksy)fenylo]- α -izopropylo-(pirymidynylo-5) metanol o temperaturze topnienia 127°C , budowę potwierdzono widmem magnetycznego rezonansu jądrowego (N M R) i analizą elementarną.

Analiza:

dla $C_{15}H_{14}F_2N_2O_2$ obliczono: C, 58,44; H, 4,58; N, 9,09;
znaleziono: C, 58,64; H, 4,36; N, 9,09.

α -(3,4-(dwufluorometylenodwuoksy)fenylo)- α -undecylo-(pirymidynylo-5)metanol, o temperaturze topnienia oleju, budowę zidentyfikowane na podstawie widma magnetycznego rezonansu jądrowego (N M R).

Przykład III. α -izopropylo- α -[p-(trójfluorometoksy)fenylo]-(pirazynylo-2)metanol.

Do roztworu 9 g izopropylo-p-trójfluorometoksyfenyloketonu w 360 ml eteru etylowego dodaje się roztwór 10 g 2-jodopirazyny w 300 ml eteru etylowego i otrzymaną mieszaninę chłodzi się do temperatury -70°C w atmosferze suchego, gazowego azotu. Całość miesza się utrzymując w temperaturze około -70°C , w atmosferze suchego, gazowego azotu i dodając 25 ml 15% roztworu n-butylołitu w n-heksanie. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną utrzymywano w temperaturze -70°C , mieszając w ciągu nocy.

Następnie mieszaninę produktów reakcji pozostawia się do osiągnięcia temperatury pokojowej, dodaje wodnego roztworu chlorku amonowego, po czym oddziela warstwę organiczną od wodnej. Warstwę organiczną przemywa się wodą i suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu. Substancję osuszającą odsacza się, a przesącz zateża, otrzymując oleisty produkt. Produkt poddaje się rozdzielowi chromatograficznemu na kolumnie krzemionkowej, a następnie żądany związek eluuje z kolumny za pomocą mieszaniny rozpuszczalników złożonej z 5 procent objętościowych acetonu i 95 procent objętościowych benzenu.

Eluat acetonowo-benzonowy zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując ciężką substancję oleistą zestalającą się podczas stania. Otrzymana substancja ma temperaturę topnienia około 70°C , a na podstawie widma magnetycznego rezonansu jądrowego i analizy elementarnej została zidentyfikowana jako α -izopropylo- α -[p-(trójfluorometoksy)fenylo]-(pirazynylo-2)metanol.

Analiza:

dla $C_{15}H_{15}F_3N_2O_2$ obliczono: C, 57,69; H, 4,84; N, 8,97;
znaleziono: C, 57,66; H, 4,56; N, 9,21.

Postępując zasadniczo w sposób, analogiczny do opisanego powyżej i stosując odpowiednie substraty, wytwarza się: α -(pirydylo-3)- α -[p-1,1,2,2-czterofluoroetoksy(fenylo)]-(pirazynylo-2)metanol, o temperaturze topnienia oleju, identyfikacji budowy dokonano na podstawie widma magnetycznego re-

zonansu jądrowego, α -izopropyl- α -[p-(1,1,2,2-czterofluoroetoksy)-fenylo]-(pirazylo-2)metanol o temperaturze topnienia oleju. Budowę zidentyfikowane na podstawie widma magnetycznego rezonansu jądrowego.

Przykład IV. α -izopropyl- α -[p-(trójfluorometoksy)fenylo]-(pirydylo-3)metanol.

Do roztworu 250 ml mieszaniny równych objętości czterowodorofuranu i eteru etylowego, schłodzonego do temperatury około -30°C do około -40°C i utrzymywanego w atmosferze suchego, gazowego azotu, dodaje się 50 ml 15% roztworu n-butylo-litu w n-heksanie. Mieszaninę chłodzi się podczas mieszania do temperatury około -70°C , a następnie dodaje do niej roztwór 16 g 3-bromopirydyń w 250 ml mieszaniny 50:50 objętościowo czterowodorofuranu i eteru etylowego. Po dodaniu całej ilości, mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu około pół godziny. Następnie podczas mieszania wkrapla się roztwór 20 g izopropyl-p-trójfluorometoksyfenyloketonu w 100 ml mieszaniny czterowodorofuranu i eteru etylowego. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w temperaturze -70°C , mieszając w ciągu nocy.

Mieszaninę produktów reakcji pozostawia się do osiągnięcia temperatury pokojowej i następnie dodaje wodny roztwór chlorku amonowego. Po oddzieleniu warstwy organicznej od warstwy wodnej, warstwę organiczną przemywa się wodą i suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu. Substancję osuszającą odsąca się, a przesącz zateża otrzymując około 43 g oleistego produktu barwy żółtej. Produkt poddaje się rozdzielni chromatograficznej na kolumnie krzemionkowej, przy czym żądany produkt eluuje się z kolumny używając mieszaniny rozpuszczalników złożonej z 10 procent objętościowych acetonu i 90 procent objętościowych benzenu. Eluat acetonowo-benzenowy zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując około 11 g oleistej substancji barwy żółtej. Pozostawiona substancja została się. Substancję stałą rekrytalizuje się z gorącego eteru otrzymując produkt w postaci kryształów barwy białej o temperaturze $81-82^{\circ}\text{C}$. Kryształiczny produkt zidentyfikowano w oparciu o widmo magnetycznego rezonansu jądrowego jako α -izopropyl- α -[p-(trójfluorometoksy)fenylo]-(pirydylo-3)metanol. Postępując zasadniczo w sposób, analogiczny do opisanego powyżej i stosując odpowiednie substraty otrzymuje się: α -cykloheksyl- α -[p-(1,1,2,2-czterofluoroetoksy)fenylo]-(pirydylo-3)metanol o temperaturze topnienia oleju, budowę związku zidentyfikowano na podstawie widma magnetycznego rezonansu jądrowego.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych fluoroalkoksyfenylo-(pirazylo-2)metanoli o wzorze 1, w którym R oznacza grupę 2-pirazyloową, R¹ oznacza grupę fenyloową, pirydyloową, alkilową, o 1—12 atomach węgla lub cykloalkilową o 3—8 atomach węgla, R² oznacza grupę trójfluorometoksyfenyloową, czterofluoroetoksyfenyloową, pięciofluoroetoksyfenyloową, 3,4-(dwufluorometylenodwuoksy)feny-

lową lub 2,2,4,4-czterofluoro-1,3-benzodioksanyloową oraz ich niefitotoksycznych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że chlorowcopodstawioną pirazylo poddaje się reakcji z ketonem o wzorze 2, w którym R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie oraz z alkilem metalu alkalicznego, podczas chłodzenia i w obecności polarnego rozpuszczalnika organicznego lub mieszaniny rozpuszczalników o niskiej temperaturze topnienia i ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne w reakcji z odpowiednim kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku otrzymania α -izopropyl- α -[p-(trójfluorometoksy)fenylo]-(pirazylo-2)metanolu, 2-jodopirazylo poddaje się reakcji izopropyl-p-trójfluorometoksyfenyloketonem i n-butylo-litem.

3. Sposób wytwarzania nowych fluoroalkoksyfenylo-(pirydylo-3)metanoli o wzorze 1, w którym R oznacza grupę 3-pirydyloową, R¹ oznacza grupę fenyloową, pirydyloową, alkilową o 1—12 atomach węgla lub cykloalkilową o 3—8 atomach węgla, R² oznacza grupę trójfluorometoksyfenyloową, czterofluoroetoksyfenyloową, pięciofluoroetoksyfenyloową, 3,4-(dwufluorometylenodwuoksy)fenyloową lub 2,2,4,4-czterofluoro-1,3-benzodioksanyloową oraz ich niefitotoksycznych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że chlorowcopodstawioną pirydylo poddaje się reakcji z ketonem o wzorze 2, w którym R¹, R² mają wyżej podane znaczenie oraz z alkilem metalu alkalicznego, podczas chłodzenia i w obecności polarnego rozpuszczalnika organicznego lub mieszaniny rozpuszczalników o niskiej temperaturze topnienia i ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne w reakcji z odpowiednim kwasem.

4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że w przypadku otrzymania α -cykloheksyl- α -[p-(1,1,2,2-czterofluoroetoksy)fenylo]-(pirydylo-3)metanolu, 3-bromopirydylo poddaje się reakcji z cykloheksyl-p-1,1,2,2-czterofluoroetoksyfenyloketonem oraz n-butylo-litem.

5. Sposób wytwarzania nowych fluoroalkoksyfenylo-(pirymidyno-5)metanoli o wzorze 1, w którym R oznacza grupę 5-pirymidynoową, R¹ oznacza grupę fenyloową, pirydyloową, alkilową o 1—12 atomach węgla lub cykloalkilową o 3—8 atomach węgla, a R² oznacza grupę trójfluorometoksyfenyloową, czterofluoroetoksyfenyloową, pięciofluoroetoksyfenyloową, 3,4-(dwufluorometylenodwuoksy)fenyloową lub 2,2,4,4-czterofluoro-1,3-benzodioksanyloową oraz ich niefitotoksycznych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że chlorowcopodstawioną pirymidyno poddaje się reakcji z ketonem o wzorze 2, w którym R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie, oraz z alkilem metalu alkalicznego, podczas chłodzenia i w obecności polarnego rozpuszczalnika organicznego lub mieszaniny rozpuszczalników o niskiej temperaturze topnienia i ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne w reakcji z odpowiednim kwasem.

6. Sposób według zastrz. 5 **znamienny tym**, że w przypadku otrzymania α -izopropyl- α -[p-(trójfluorometoksy)fenylo]-(pirymidyno-5) metanolu,

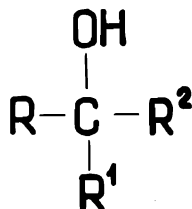
5-bromopirydynę poddaje się reakcji z izopropylp-trójkfluorometoksyfenyloketonem i n-butylolem.

7. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że w przypadku otrzymania α -izopropyl- α -[p-1,1,2,2-czterofluorometoksyfenylo]-(pirymidynylo-5)metanolu, 5-bromopirydynę poddaje się reakcji z izopropylp-1,1,2,2-czterofluorometoksyfenyloketonem i n-butylolem.

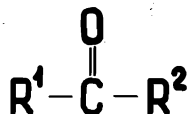
8. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że w przypadku otrzymania α -cykloheksyl- α -[3,4-(dwufuorometylenodwuoksy)fenylo]-(pirymidynylo-5)metanolu, 5-bromopirydynę poddaje się reakcji z cykloheksyl-3,4-(dwufuorometylenodwuoksy)fenyloketonem i n-butylolem.

9. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że w przypadku otrzymania α -[3,4-(dwufuorometylenodwuoksy)fenylo] α -undecyl-(pirymidynylo-5)metanolu, 5-bromopirydynę poddaje się reakcji z undecyl-3,4-(dwufuorometylenodwuoksy)fenyloketonem i n-butylolem.

10. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że w przypadku otrzymania α -n-propyl- α -[p-trójkfluorometoksyfenylo]-(pirymidynylo-5)metanolu, 5-bromopirydynę poddaje się reakcji z n-propylp-trójkfluorometoksyfenyloketonem i n-butylolem.



Wzór 1



Wzór 2