



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(21) Numer zgłoszenia: **366050**

(22) Data zgłoszenia: **17.07.2001**

(86) Data i numer zgłoszenia międzynarodowego:  
**17.07.2001, PCT/EP01/08238**

(87) Data i numer publikacji zgłoszenia międzynarodowego:  
**24.01.2002, WO02/06211**  
**PCT Gazette nr 08/02**

(13) **B1**

(51) Int.Cl.  
**C07C 251/40 (2006.01)**  
**C07C 319/14 (2006.01)**

Opis patentowy  
przedrukowano ze względu  
na zauważone błędy

(54) **Sposób wytwarzania pochodnych 4-alkilotio-1-bromobenzenu**

(30) Pierwszeństwo:  
**17.07.2000, DE, 10035075.5**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:  
**24.01.2005 BUP 02/05**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:  
**30.10.2009 WUP 10/09**

(73) Uprawniony z patentu:

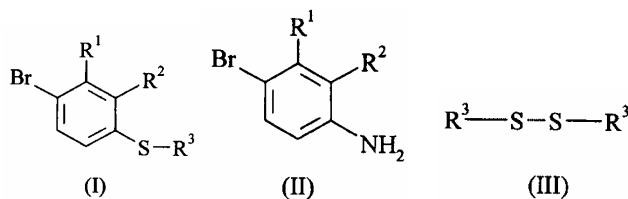
**BASF AKTIENGESELLSCHAFT,  
Ludwigshafen, DE**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**Rene Lochtman, Mannheim, DE**  
**Michael Keil, Freinsheim, DE**  
**Joachim Gebhardt, Wachenheim, DE**  
**Michael Rack, Heidelberg, DE**  
**Wolfgang Von Deyn, Neustadt, DE**

(74) Pełnomocnik:

**Sulima Zofia, Rzecznik Patentowy,  
Sulima Grabowska Sierzputowska,  
Biuro Patentów i Znaków Towarowych Sp.j.**



Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych 4-alkilotio-1-bromobenzenu o ogólnym wzorze I, w którym  $R^1$  oznacza  $C_1$ - $C_6$ -alkil,  $R^2$  oznacza izotiazolinył, ewentualnie podstawiony  $C_1$ - $C_6$ -alkilem,  $C_1$ - $C_6$ -alkoksylem lub atomem chlorowca, a  $R^3$  oznacza  $C_1$ - $C_6$ -alkil, polegającego na tym, że związek o ogólnym wzorze II, w którym  $R^1$  i  $R^2$  mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z disulfidem dialkylowym o ogólnym wzorze III,  $R^3$  ma wyżej podane znaczenie, w obecności azotynu i katalizatora w odpowiednim rozpuszczalniku, przy czym stosunek molowy katalizatora do związku o wzorze II wynosi od 0,005:1 do 0,05:1.

## Opis wynalazku

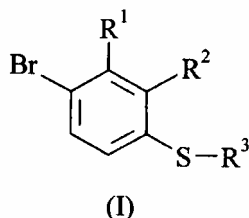
Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych 4-alkilotio-1-bromobenzenu.

Pochodne 4-alkilotio-1-bromobenzenu są użytecznymi związkami, które stosuje się jako związki pośrednie w przemyśle chemicznym. Są one przydatne np. do wytwarzania związków czynnych stosowanych w dziedzinie ochrony roślin, a także do wytwarzania farmaceutycznie czynnych związków albo innych chemicznych produktów końcowych. W WO 99/58509 opisano, np. w odniesieniu do związków czynnych wobec roślinnych, sposób wytwarzania izoksazolin-3-yloacylobenzenów, w którym pochodne 4-alkilotio-1-bromobenzenu stosuje się jako związki pośrednie do wytwarzania związków czynnych wobec roślin. Te związki czynne (2-alkilo-3-(4,5-dihydroizoksazol-3-ilo)acylobenzeny) opisano w WO 98/31681 jako związki chwastobójczo czynne.

Znane sposoby wytwarzania pochodnych 4-alkilotio-1-bromobenzenu, takie jak sposób opisany w WO 99/58509, są technologicznie skomplikowane, zwłaszcza pod względem sposobu prowadzenia reakcji i oczyszczania lub obróbki roztworu reakcyjnego. Sposoby te są zatem przydatne w ograniczonym stopniu do przemysłowego wytwarzania pochodnych 4-alkilotio-1-bromobenzenu w stosunkowo dużej skali.

Istniała potrzeba opracowania alternatywnego sposobu wytwarzania tych związków.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych 4-alkilotio-1-bromobenzenu o ogólnym wzorze I

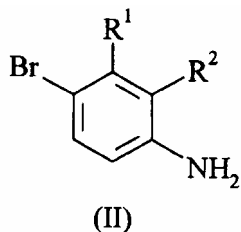


w którym:

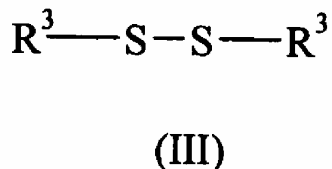
R<sup>1</sup> oznacza C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkil;

R<sup>2</sup> oznacza izoksazolinyl, ewentualnie podstawiony C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkilem, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoksylen lub atomem chlorowca; a

R<sup>3</sup> oznacza C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkil; polegający na tym, że związek o ogólnym wzorze II



w którym R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z disulfidem dialkylowym o ogólnym wzorze III



R<sup>3</sup> ma wyżej podane znaczenie, w obecności azotynu i katalizatora w odpowiednim rozpuszczalniku, przy czym stosunek molowy katalizatora do związku o wzorze II wynosi od 0,005:1 do 0,05:1.

Korzystnie jako katalizator stosuje się miedź w postaci proszku.

Korzystnie miedź w postaci proszku usuwa się z roztworu reakcyjnego przez dodanie kwasu.

Korzystnie stosuje się roztwór disulfidu dialkylowego o wzorze III.

Korzystnie reakcję prowadzi się w temperaturze 30 - 100°C.

Korzystnie reakcję prowadzi się w obecności azotynu sodu i kwasu siarkowego.

Korzystnie reakcję prowadzi się w obecności azotynu C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkilu.

Korzystnie stosuje się związek o wzorze (II), w którym R<sup>1</sup> oznacza metyl lub etyl.

Korzystnie sposobem według wynalazku wytwarza się następujące związki:

4-metylotio-3-(4,5-dihydroizoksazol-3-ilo)-2-metylo-1-bromobenzen

4-metylotio-3-(4,5-dihydroizoksazol-3-ilo)-2-etylo-1-bromobenzen,

4-metylotio-3-(3-metylo-4,5-dihydroizoksazol-5-ilo)-2-metylo-1-bromobenzen,

4-metylotio-3-(3-metylo-4,5-dihydroizoksazol-5-ilo)-2-etylo-1-bromobenzen.

Szczególnie korzystnie sposobem tym wytwarza się 4-metylotio-3-(4,5-dihydroizoksazol-3-ilo)-2-metylo-1-bromobenzen.

W sposobie według wynalazku korzystnie związek o wzorze II i azotyn stosuje się w stosunku molowym od 1:0,8 do 1:1,5. Azotyn korzystnie stosuje się w około równomolowej ilości lub w nieznacznym nadmiarze (do około 5% molowych).

Disulfid dialkylowy o wzorze III korzystnie stosuje się w nadmiarze względem związku o wzorze II. W szczególności disulfid dialkylowy o wzorze II stosuje się jako rozpuszczalnik.

Katalizator i związek o wzorze II korzystnie stosuje się w stosunku molowym od 0,01:1 do 0,02:1.

Sposób według wynalazku jest odpowiedni szczególnie do wytwarzania związków o wzorze I, w którym podstawnik R<sup>3</sup> oznacza C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, korzystnie C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkil, a zwłaszcza metyl.

Nieoczekiwanie okazało się, że sposób według wynalazku, w porównaniu do znanych sposobów, ma następujące zalety: związki o wzorze I można otrzymać zarówno z wyższą wydajnością, jak i o wyższej czystości, niż w przypadku ich wytwarzania znanymi sposobami. Zatem np. sposobem opisanym w WO 99/58509 (przykład 25) można otrzymać 2,3-dimetylo-4-metylotio-1-bromobenzen tylko z wydajnością 41%, podczas gdy związki o wzorze I wytwarza się sposobem według wynalazku z wydajnością co najmniej 50 lub 60%, korzystnie co najmniej 70 lub 80%, a zwłaszcza co najmniej 85%. Ponadto korzystne jest to, że w sposobie według wynalazku można uniknąć skomplikowanego procesu oczyszczania roztworu reakcyjnego przez usuwanie katalizatora drogą filtracji. W porównaniu ze znanymi sposobami osiąga się zatem oszczędności w odniesieniu do czasu i kosztów wytwarzania związków o wzorze I. Kolejną zaletą obróbki roztworu reakcyjnego jest to, że podczas oczyszczania roztworu reakcyjnego drogą ekstrakcji osiąga się znacznie lepsze rozdzielanie faz przez dodanie wody do fazy organicznej. Rozdzielenie faz następuje szybciej, a granica faz jest wyraźnie lepiej widoczna niż w przypadku sposobów znanych ze stanu techniki. W wyniku tego uzyskuje się również oszczędność czasu i kosztów wytwarzania związków o wzorze I.

Ponadto otrzymuje się związki o wzorze I o wysokiej czystości. Dotyczy to w szczególności przypadku, gdy w sposobie według wynalazku związek II początkowo umieszcza się razem z katalizatorem w odpowiednim rozpuszczalniku, a następnie w sposób ciągły lub partiami dodaje się azotynu. Ten wariant sposobu ma dodatkowe zalety techniczne. Dalszą poprawę czystości produktu można osiągnąć prowadząc ekstrakcję w dalszej obróbce produktu, początkowo z użyciem stężonego kwasu chlorowodorowego, który rozcieńcza się wodą tylko w celu rozdzielania faz. Ze względu na osiągniętą wyższą czystość otrzymanego surowego produktu można zmniejszyć całkowitą liczbę dodatkowych etapów oczyszczania w celu wyodrębnienia i obróbki związków o wzorze I wytworzonych sposobem według wynalazku. Jest to szczególnie korzystne przy wytwarzaniu związków o wzorze I w dużej skali przemysłowej, dzięki czemu cały proces jest wydajny i opłacalny.

Grupy R<sup>1</sup> - R<sup>3</sup> wymienione w definicji związków o wzorze (I) mają w szczególności następujące znaczenia.

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkil oznacza prostołańcuchowy lub rozgałęziony alkil o 1 - 6 atomach węgla, taki jak np. metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, t-butyl, n-pentyl lub n-heksyl; korzystny jest C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, taki jak np. metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl lub t-butyl.

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoksyl oznacza prostołańcuchowy lub rozgałęziony alkoksyl o 1 - 6 atomach węgla, taki jak np. metoksyl, etoksyl, n-propyloksyl, izopropyloksyl, n-butyloksyl, izobutyloksyl, t-butyloksyl, n-pentyloksyl lub n-heksyloksyl; korzystny jest C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksyl, taki jak np. metoksyl, etoksyl, n-propyloksyl, izopropyloksyl, n-butyloksyl, izobutyloksyl lub t-butyloksyl;

Atom chlorowca oznacza atom fluoru, chloru lub bromu, a zwłaszcza atom chloru lub bromu.

Związki o wzorze II, stosowane jako związki wyjściowe, są znane z literatury i/lub dostępne w handlu. Można je również wytworzyć znanymi sposobami, opisanymi bardziej szczegółowo np. w WO 98/31681 lub WO 99/58509.

Reakcję związków o wzorze II ze związkami o wzorze III prowadzi się np. w następujących etapach procesu.

Związek o wzorze II, ewentualnie razem z disulfidem o wzorze III i katalizatorem, początkowo wprowadza się jako roztwór lub zawiesinę w odpowiednim rozpuszczalniku lub mieszaninie rozpuszczalników, a następnie dodaje się porcjami lub w sposób ciągły azotynu. Korzystnie wprowadza się początkowo związek o wzorze II i disulfid, który równocześnie służy jako rozpuszczalnik. Po zakończeniu reakcji roztwór reakcyjny poddaje się obróbce przez usunięcie katalizatora. Katalizator korzystnie usuwa się drogą ekstrakcji kwasami nieorganicznymi, np. kwasem chlorowodorowym lub kwasem siarkowym.

Szczególnie odpowiednimi katalizatorami są miedź w postaci proszku oraz nieorganiczne lub organiczne sole jedno-lub dwuwartościowej miedzi, takie jak np. chlorki miedzi, bromki miedzi lub siarczany miedzi. Korzystnie stosuje się miedź w postaci proszku.

Odpowiednimi azotynami są organiczne azotyny C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkilu, np. azotyn n-butyłu, azotyn (izo)amylu lub azotyn t-butyłu, albo diazotyny C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkilu np. diazotyn glikolu etylenowego, albo azotyny metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych, takie jak azotyn sodu lub potasu. Korzystne są organiczne azotyny C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkilu albo azotyny metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych. W szczególności jako azoty stosuje się azotyn C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkilu, np. azotyn n-butyłu, azotyn (izo)amylu lub azotyn t-butyłu. Alternatywnie jako azotyn stosuje się azotyn metalu alkalicznego, np. azotyn sodu.

Reakcję związków o wzorze II z disulfidami o wzorze III w obecności azotynów prowadzi się w odpowiednich obojętnych rozpuszczalnikach lub w mieszaninach rozpuszczalników, takich jak disulfid dimetylowy, estry kwasu octowego np. octan etylu; związki aromatyczne np. benzen, toluen, chlorobenzen lub nitrobenzen; chlorowcowane alkany, np. chlorek metylenu lub 1,2-dichloroetan. Szczególnie korzystny jest disulfid dimetylowy.

Reakcję prowadzi się w temperaturze od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia rozpuszczalnika, zazwyczaj w 30 - 100°C, korzystnie w 50 - 80°C, a zwłaszcza w 55 - 75°C.

W szczególnym rozwiązaniu jako katalizator stosuje się miedź elementarną. W tym przypadku miedź korzystnie usuwa się z roztworu reakcyjnego przez dodanie kwasów nieorganicznych lub organicznych, np. kwasu chlorowodorowego lub kwasu siarkowego. Po zajściu reakcji związku o wzorze II z disulfidem dialkylowym o wzorze III dodaje się żadaną ilość kwasu i mieszaninę miesza się aż katalizator zasadniczo rozpuści się. W ten sposób można uniknąć skomplikowanego usuwania katalizatora z roztworu reakcyjnego drogą filtracji.

Czas reakcji związków II z disulfidami III wynosi 1 - 12 godzin, korzystnie 2 - 8 godzin.

Po usunięciu katalizatora produkt można wyodrębnić przez usunięcie rozpuszczalnika i niskowrzących składników drogą destylacji lub zateżania pod zmniejszonym ciśnieniem. Korzystnie rozpuszczalniki całkowicie usuwa się drogą destylacji. Następnie surowy produkt w postaci stopionej można zastosować w dalszych etapach, w kolejnej reakcji wytwarzania związków czynnych lub odpowiednich związków pośrednich, albo w celu oczyszczania produktu w odpowiedni sposób.

W korzystnym rozwiązaniu reagentami stosowanymi w reakcji związków o wzorze II z disulfidami dialkylowymi są azotyny metali alkalicznych lub azotyny metali ziem alkalicznych w obecności kwasów mineralnych. W tym celu związek o wzorze II początkowo wprowadza się razem z disulfidem o wzorze III, katalizatorem oraz, w razie potrzeby, rozpuszczalnikiem i mieszaninę miesza się przez okres od 15 minut do 4 godzin, korzystnie od 15 minut do 2 godzin. W szczególności korzystnym wariantem disulfid o wzorze III służy równocześnie jako rozpuszczalnik i nie stosuje się innych rozpuszczalników. Następnie dodaje się wodnego roztworu azotynu w 20 - 80°C, korzystnie 40 - 60°C. Korzystnie stosuje się roztwory azotynu sodu lub azotynu potasu. Następnie dodaje się kwasu mineralnego, korzystnie stężonego kwasu chlorowodorowego lub kwasu siarkowego w 20 - 80°C, korzystnie w 50 - 75°C. Reakcję prowadzi się przez 1 - 12 godzin, korzystnie 2 - 8 godzin. Obróbkę prowadzi się np. drogą ekstrakcji z użyciem stężonych lub rozcieńczonych kwasów mineralnych, takich jak kwas chlorowodorowy lub kwas siarkowy, korzystnie stężony kwas chlorowodorowy.

W innym korzystnym rozwiązaniu reagentem stosowanym w reakcji związków II z disulfidami dialkylowymi są organiczne azotyny C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkilu, np. azotyn n-butyłu, azotyn (izo)amylu lub azotyn t-butyłu. W tym celu związek o wzorze II początkowo wprowadza się razem z disulfidem o wzorze III, katalizatorem oraz, w razie potrzeby, rozpuszczalnikiem i mieszaninę miesza się przez okres do 4 godzin, korzystnie do 2 godzin. W szczególności korzystnym wariantem disulfid III służy jednocześnie jako rozpuszczalnik i nie stosuje się innych rozpuszczalników. Następnie dodaje się azotynu C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkilu i, w razie potrzeby, rozpuszczalnika np. disulfidu o wzorze III, w 20 - 80°C, korzystnie w 40 - 70°C,

zwłaszcza w 55 - 70°C. Korzystnie dodaje się azotynu C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkilu bez rozpuszczalnika. Reakcję prowadzi się przez 0,5 - 12 godzin, korzystnie 1 - 8 godzin, a zwłaszcza 1 - 6 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury pokojowej. Obróbkę prowadzi się np. drogą ekstrakcji z użyciem stężonych lub rozcieńczonych kwasów mineralnych, takich jak kwas chlorowodorowy lub kwas siarkowy, korzystnie stężony kwas chlorowodorowy.

Dalsze oczyszczanie surowego produktu prowadzi się albo drogą przemywania otrzymanej pozostałości albo drogą krystalizacji. Do przemywania można stosować np. wodę lub rozpuszczalniki mieszające się z wodą albo roztwory wodorotlenków, takich jak wodorotlenek sodu. Rekrystalizację można prowadzić z użyciem np. toluenu lub benzenu.

W zasadzie otrzymany surowy produkt można również stosować bez dalszego oczyszczania roztworu reakcyjnego w następnym etapie reakcji, istotnym dla dalszej przemiany prowadzącej do wytworzenia związków czynnych. W tym celu roztwór reakcyjny, zawierający związki o wzorze o wzorze I, można dalej rozcieńczyć rozpuszczalnikami i w ten sposób stosować w postaci surowego roztworu w następnym etapie procesu. Alternatywnie, można również zatężyć roztwór reakcyjny i stosować otrzymaną pozostałość bezpośrednio lub w postaci stopionej w następnym etapie procesu.

Wynalazek ilustrują bardziej szczegółowo poniższe przykłady.

**P r z y k ł a d 1**

3-(3-Bromo-2-metylo-6-metylotiofenylo)-4,5-dihydroizoksazol

Sporządzono mieszaninę 114,7 g (0,45 mola) 4-bromo-2-(4,5-dihydroizoksazol-3-ilo)-3-metyloaniliny, 857 mg miedzi w postaci proszku i 1000 ml disulfidu dimetylowego. W ciągu jednej godziny dodano 49,2 g azotynu n-butyli w temperaturze 58 - 65°C i mieszaninę mieszano, aż reakcja przebiegła do końca (w ciągu około 1 - 3 godzin). W temperaturze 20 - 25°C dodano 130 ml stężonego kwasu chlorowodorowego i mieszaninę mieszano przez 20 - 30 minut. Dodano 130 ml wody, po czym fazy rozdzielono. Przemycanie powtórzono dwukrotnie. Fazę organiczną zatężono i otrzymano 114,4 g produktu (wydajność: 89%).

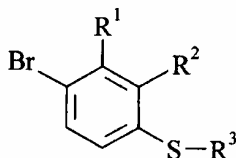
**P r z y k ł a d 2**

3-(3-Bromo-2-metylo-6-metylotiofenylo)-4,5-dihydroizoksazol

Sporządzono mieszaninę 10 g (35,3 mmola) 4-bromo-2-(4,5-dihydroizoksazol-3-ilo)-3-metyloaniliny, 67,3 mg miedzi w postaci proszku i 58,5 ml disulfidu dimetylowego i mieszaninę mieszano przez 1 godzinę. W 50°C dodano 9,05 g 40,4% wodnego roztworu azotynu sodu. Następnie w temperaturze 63 - 65°C dodano 6,96 g 25% kwasu siarkowego i mieszaninę mieszano w 65°C przez 3 godziny. W temperaturze 20 - 25°C dodano 15 ml stężonego kwasu chlorowodorowego i mieszaninę mieszano przez 1 godzinę. Dodano 15 ml wody, po czym fazy rozdzielono. Przemycanie powtórzono dwukrotnie. Fazę organiczną zatężono i otrzymano 6,7 g brązowej substancji stałej (wydajność: 58%).

## Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych 4-alkiltio-1-bromobenzenu o ogólnym wzorze I



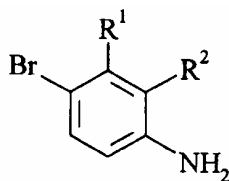
(I)

w którym:

R<sup>1</sup> oznacza C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkil;

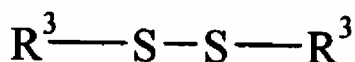
R<sup>2</sup> oznacza izoksazolinyl, ewentualnie podstawiony C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkilem, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoksylem lub atomem chlorowca;

R<sup>3</sup> oznacza C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkil; **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze II



(II)

w którym  $R^1$  i  $R^2$  mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z disulfidem dialkylowym o ogólnym wzorze III



(III)

$R^3$  ma wyżej podane znaczenie, w obecności azotynu i katalizatora w odpowiednim rozpuszczalniku, przy czym stosunek molowy katalizatora do związku o wzorze II wynosi od 0,005:1 do 0,05:1.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się miedź w postaci proszku.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że miedź w postaci proszku usuwa się z roztworu reakcyjnego przez dodanie kwasu.

4. Sposób według zastrz. 1 albo 2, albo 3, **znamienny tym**, że stosuje się roztwór disulfidu dialkylowego o wzorze III.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 30 - 100°C.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności azotynu sodu i kwasu siarkowego.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności azotynu  $C_1-C_6$ -alkilu.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze (II), w którym  $R^1$  oznacza metyl lub etyl.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wytwarza się następujące związki:

4-metylotio-3-(4,5-dihydroizoksazol-3-ilo)-2-metylo-1-bromobenzen

4-metylotio-3-(4,5-dihydroizoksazol-3-ilo)-2-etylo-1-bromobenzen,

4-metylotio-3-(3-metylo-4,5-dihydroizoksazol-5-ilo)-2-metylo-1-bromobenzen,

4-metylotio-3-(3-metylo-4,5-dihydroizoksazol-5-ilo)-2-etylo-1-bromobenzen.

10. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że wytwarza się 4-metylotio-3-(4,5-dihydroizoksazol-3-ilo)-2-metylo-1-bromobenzen.