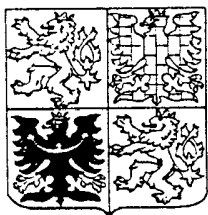


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 07.02.94
(32) 08.02.93
(31) 93/9301558
(33) FR
(40) 17.08.94

(21) 254-94

(13) A3

5(51)

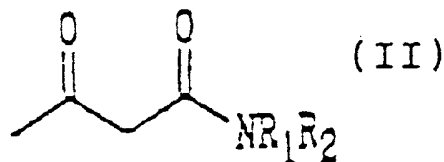
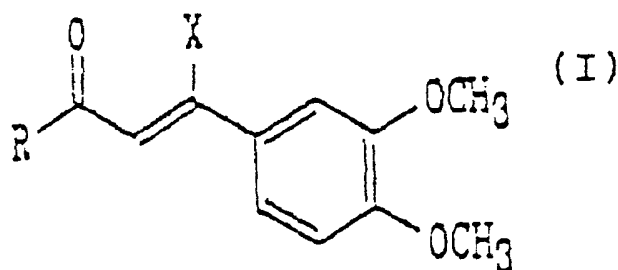
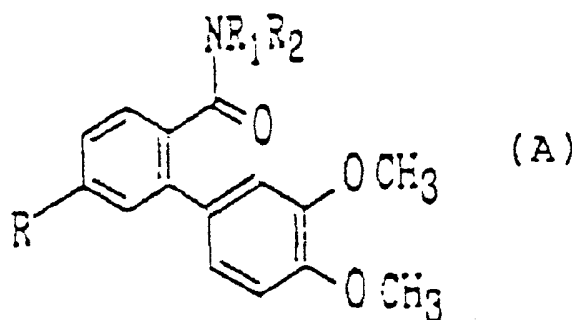
C 07 C 49/84
C 07 C 49/255
C 07 C 233/65
C 07 C 233/58
C 07 D 265/32
C 07 C 231/12
A 01 N 35/08

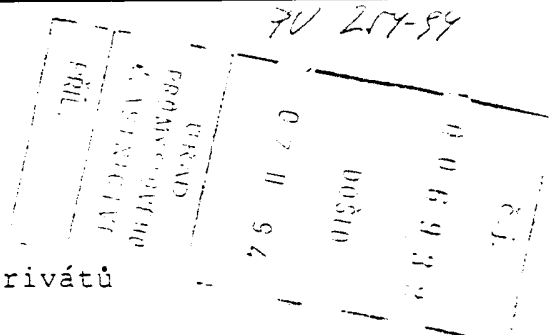
(71) RHONE-POULENC AGROCHIMIE, Lyon, FR;

(72) Schmitz Christian, Pommiers, FR;

(54) Způsob přípravy fenybenzamidových derivátů

(57) Je popsán způsob přípravy fenybenzamidových derivátů obecného vzorce A, ve kterém R znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 2 uhlíkové atomy, která je substituována 2 až 5 atomy fluoru, a R_1 a R_2 , které mohou být stejné nebo odlišné, každý znamená methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu nebo mohou společně tvořit morfolino-skupinu, jehož podstata spočívá v tom, že se halogenem obecného vzorce I kondenzuje s acetoamidem obecného vzorce II v přítomnosti organického rozpouštědla a 1 až 2 ekvivalentů báze, přičemž získaný produkt se podrobí dvoustupňové konverzi a jedním z konverzních stupňů je redukce. Sloučeniny obecného vzorce A jsou zemědělskými fungicidy.





Způsob přípravy fenylobenzamidových derivátů

Oblast techniky

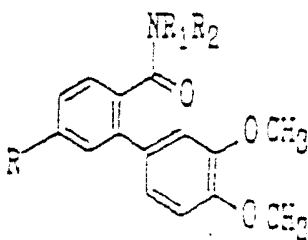
Vynález se týká nového způsobu přípravy fenylobenzamidových derivátů.

Dosavadní stav techniky

Je známo, zejména z evropské patentové přihlášky 360,701, že některé z těchto sloučenin mají zajímavé fungicidní vlastnosti. V uvedené patentové přihlášce je kromě vlastností těchto produktů popsán také způsob jejich přípravy. Takový způsob poskytuje uspokojivé výtěžky v laboratorním měřítku. Nicméně výtěžky tohoto způsobu při průmyslové výrobě jsou nedostatečné. Kromě toho některé reakční stupně tohoto způsobu, jako například biarylová kopulace, při které se používají drahé katalyzátory, například katalyzátory na bázi vzácných kovů, nebo organokovové sloučeniny, jsou velmi nákladné. Jiné reakční stupně uvedeného způsobu, například diazotace, jsou nebezpečné. Je proto nezbytné najít nový způsob přípravy uvedených sloučenin, který by byl vhodnější pro přípravu těchto sloučenin ve velkém průmyslovém měřítku.

Podstata vynálezu

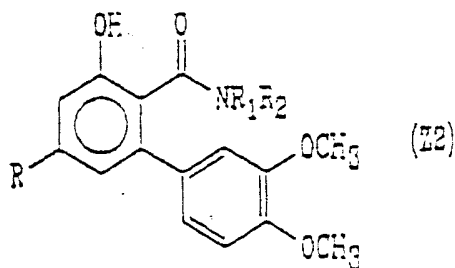
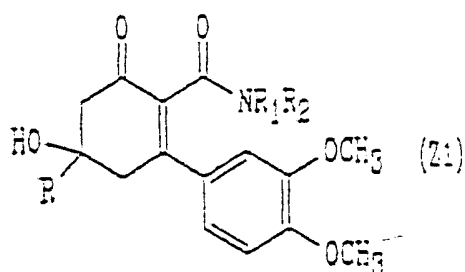
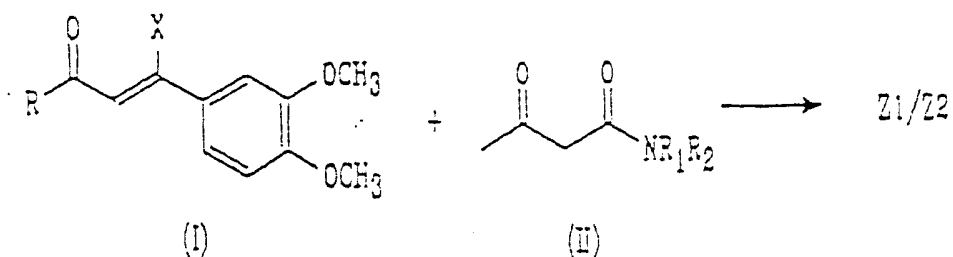
Předmětem vynálezu je způsob přípravy uvedených sloučenin, který nemá žádný z uvedených nedostatků. Konkrétněji se vynález týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce A



(A)

ve kterém

R znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 2 uhlíkové atomy, která je substituována 2 až 5 atomy fluoru, a R_1 a R_2 , které mohou být stejné nebo odlišné, každý znamená metylovou skupinu nebo ethylovou skupinu nebo mohou společně tvořit morfolino-skupinu, jehož podstata spočívá v tom, že se kondenzace halogenenonu obecného vzorce I, ve kterém R má výše uvedený význam, provádí acetamidem obecného vzorce II, ve kterém R_1 a R_2 mají výše uvedené významy, podle reakčního schématu



v přítomnosti organického rozpouštědla a 1 až 2 ekvivalentů báze, přičemž získaný produkt se podrobí dvoustupňové konverzi

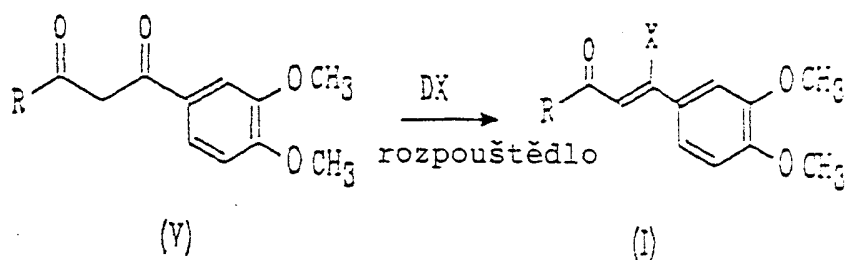
a jedním z těchto stupňů je redukce.

Molární poměr Z1/Z2 závisí na množství použité báze, přičemž pouze Z1 se získá za použití množství jednoho ekvivalentu báze, pouze Z2 se získá za použití množství dvou ekvivalentů báze a v případě použití množství báze, které se pohybuje mezi jedním a dvěma ekvivalenty, se získá směs Z1/Z2, přičemž poměr Z1 a Z2 v získané směsi se mění v závislosti na době trvání reakce a na reakční teplotě.

Z velmi mnoha kombinací "báze-rozpouštědlo", které mohou být použity při této kondenzaci, se výhodně používá alifatický alkohol, jakým je například ethanol, a anorganická báze, použitá ve stechiometrickém množství a odvozená od alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, jakou je například oxid barnatý. Při praktickém provádění v případě, že halogenenonem je chlorenon, se tato sloučenina převede do roztoku s acetoacetamidem (1 až 1,1 ekvivalentu) v absolutním ethanolu o teplotě mezi 10 a 30 °C a potom se uvede v reakci s bází (1 až 1,1 ekvivalentu), která může být přidána několikrát v případě, že je to vhodné. Když veškerý chlorenon zreagoval, reakční směs se postupně zahřívá až na teplotu varu pod zpětným chladičem za účelem dokončení reakce (6 až 48 hodin). Ochlazená reakční směs se zfiltruje a potom zahustí. Zbytek se ponechá vykrytalizovat z rozpouštědla, jakým je například ethylacetát.

Acetoacetamidy obecného vzorce II jsou známými produkty, které jsou velmi často komerčně dostupné. Tyto sloučeniny mohou být připraveny jedním ze dvou způsobů popsanych v odborné literatuře. Podle prvního z těchto způsobů se diketen uvede v reakci s aminem obecného vzorce HNR_1R_2 (Chemical Reviews, sv.86, str.241). Podle druhého z uvedených způsobů se provede transamidace komerčně dostupného alkylacetoacetátu, výhodně terc.butylacetoacetátu, který je reaktivnější než methyl- nebo ethylacetoacetát (Journal of Organic Chemistry), a to za použití aminu obecného vzorce HNR_1R_2 .

Halogenenonové sloučeniny obecného vzorce I jsou novými produkty, které mohou být získány o sobě známým způsobem halogenací odpovídajícího diionu obecného vzorce V podle následujícího reakčního schématu:



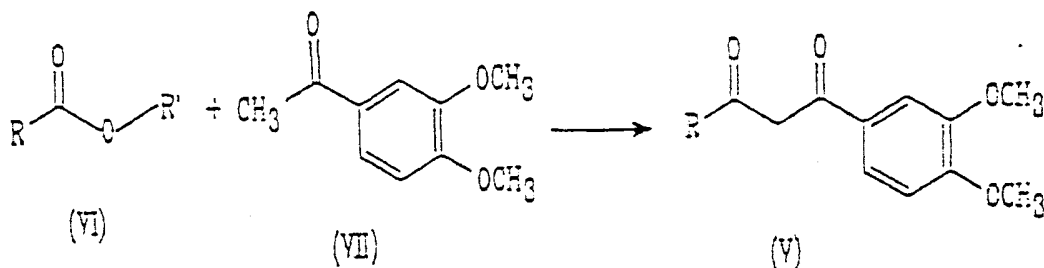
ve kterém R má stejný význam jako ve vzorci sloučeniny A a DX znamená halogenační činidlo, jehož labilní částí je X.

Tato reakce se provádí v inertním rozpouštědle při teplotě mezi 40 °C a teplotou varu pod zpětným chladičem.

Jako inertní rozpouštědlo zde může být výhodně použito aromatické rozpouštědlo, jakým je například toluen, v aprotickém dipolárním rozpouštědle, jakým je například N,N-dimethylformamid, nebo v samotném halogenačním činidle v případě, že toto halogenační činidlo je kapalné. Jako halogenační činidlo zde může být použit thionylchlorid, chlorid fosforečný, chlorid fosforitý nebo oxychlorid fosforečný, oxalylchlorid nebo fosgen. Při praktickém provádění se diion obecného vzorce I zavede do suspenze nebo roztoku halogenačního činidla (1 až 2 ekvivalenty) ve zvoleném rozpouštědle při teplotě mezi 0 °C a teplotou varu pod zpětným chladičem reakční směsi. Když je tento přídavek ukončen, reakční směs se zahřívá na teplotu mezi 20 °C a teplotou varu reakční směsi pod zpětným chladičem za účelem ukončení re-

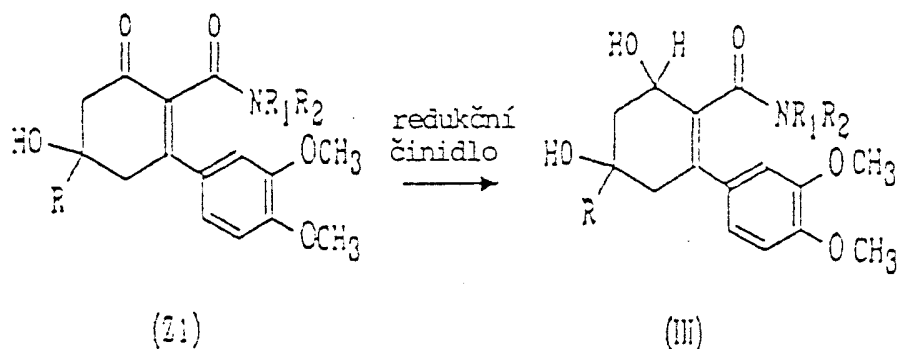
akce. Reakční směs se potom hydrolyzuje vodou a reakční produkt se izoluje standardními postupy a případně přečistí rekry-
stalizací.

Diony obecného vzorce V jsou novými produkty, které rovněž tvoří součást vynálezu a které mohou být připraveny reakcí esteru kyseliny fluoroctové s acetofenonem v bezvodém rozpouštědle a v přítomnosti nevodné báze podle následujících reakčního
schematu:



ve kterém R znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 2 uhlíkové atomy, která je substituována 2 až 5 atomy fluoru a R' znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy.

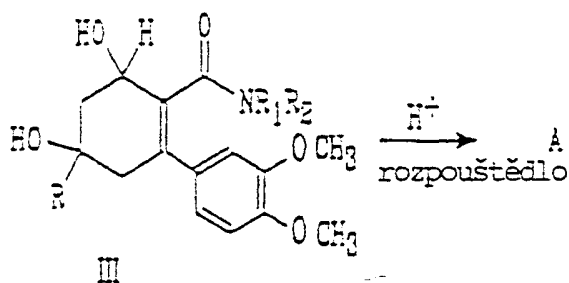
Podle první varianty se kondenzace halogenenonu vzorce I s acetoamidem vzorce II provádí v přítomnosti stechiometrického množství báze za vzniku sloučeniny Z1, která se postupně podrobí
a) redukcí za vzniku sloučeniny obecného vzorce III podle následujícího reakčního schematu:



ve kterém R, R₁ a R₂ mají stejné významy jako ve vzorci sloučeniny Z1,

v přítomnosti redukčního činidla a v rozpouštědle, načež se

b) sloučenina obecného vzorce III následně podrobí aromatizaci podle následujícího reakčního schématu



zahříváním na teplotu mezi 50 a 120 °C v bezvodém rozpouštědle a v přítomnosti stop silné kyseliny.

Uvedená redukční reakce se provádí v přítomnosti redukčního činidla v rozpouštědle. Rozpouštědlem může být například alifatický alkohol, jakým je například ethanol nebo methanol, nebo alifatický ether, jakým je například tetrahydrofuran, nebo směs některých z těchto rozpouštědel. Jako redukční činidlo se výhodně použije směsný hydrid alkalického kovu, jakým je například natrium- nebo kaliumborohydrid.

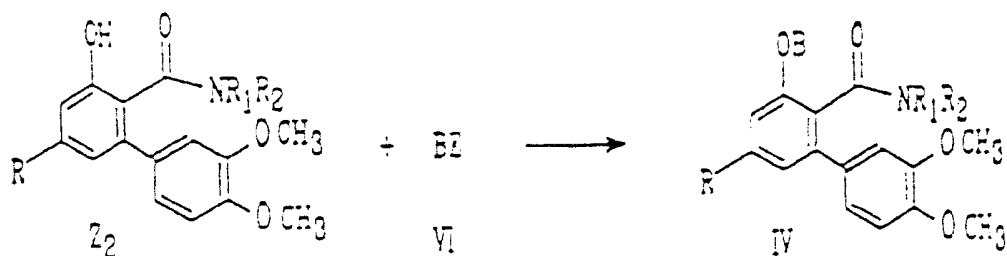
Při praktickém provádění uvedeného způsobu se hydroxycyklohexanon suspenduje ve zvoleném rozpouštědle, načež se uvede v reakci při teplotě mezi 0 °C a okolní teplotou s vodným nebo alkoholickým roztokem zvoleného redukčního činidla. Když veškerý hydroxycyklohexanon zreagoval, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a ke směsi se přidá voda, načež se směs extrahuje za použití organického rozpouštědla, vysuší a odpaří, přičemž se získá zbytek, který je tvořen směsí dvou diastereoisomerů, přičemž tato směs nemusí být rozdělena před následujícím reakčním stupněm. Je velmi obtížné přivést tyto produkty ke krystalizaci.

Aromatizační reakce se provádí zahříváním výše uvedeného diolu v bezvodém rozpouštědle, kterým může být aromatický uhlovodík, jakým je například toluen, v přítomnosti stop silné anorganické nebo organické kyseliny, jakou je například kyselina sírová nebo kyselina p-toluensulfonová, a kontinuálním odváděním tvořící se vody.

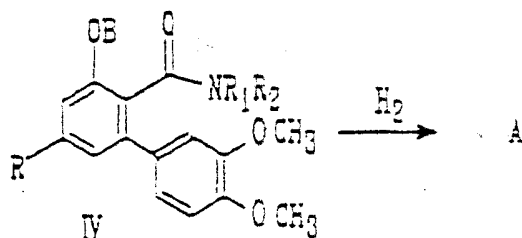
Když je reakce ukončena, rozpouštědlo se odpaří a produkt se izoluje standardními postupy a případně přečistí rekrystalizací.

Podle druhé varianty se kondenzace halogenenonu obecného vzorce I s acetoamidem obecného vzorce II provádí v přítomnosti takového množství báze, které představuje dvojnásobek stechiometrického množství, za vzniku sloučeniny Z2, která se postupně podrobí

a) aktivační reakci s aktivačním činidlem vzorce VI za vzniku nového produktu vzorce IV, který tvoří součást vynálezu, podle následujícího reakčního schématu:



ve kterém R, R₁ a R₂ mají stejné významy jako ve sloučenině vzorce Z₂, přičemž aktivační činidlo BE, ve kterém B znamená část, která se váže k hydroxylové skupině a E znamená zbytek, se zvolí z množiny zahrnující chlorid kyseliny kyanurové, 5-chlor-2-fenyltetrazol, případně halogenované alkylsulfonylchloridy a anhydridy, sacharinchlorid a oxid sírový, načež se b) provede redukce sloučeniny obecného vzorce IV na sloučeninu vzorce A za použití plynného chlorovodíku v přítomnosti konvenčního hydrogenačního katalyzátoru podle následujícího reakčního schématu:



Jako katalyzátor může být například použito paladium na uhlí nebo Raneyův nikl.

Vynález rovněž zahrnuje sloučeniny obecných vzorců I, Z1, Z2, III, IV a V, které jsou novými sloučeninami a které mohou být použity jako meziprodukty pro přípravu sloučenin obecného vzorce A.

Vynález rovněž zahrnuje způsob přípravy sloučenin obecného vzorce Z2, jehož podstata spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce Z1 uvede v reakci s bází ve vhodném organickém rozpouštědle.

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí konkrétních příkladů jeho provedení, které však mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen formulací patentových nároků.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

1-(3,4-dimethoxyfenyl)-4,4,4-trifluor-1,3-butanđion

Do baňky s kulatým dnem o obsahu 10 litrů se zaveđe 216 g (4 moly) bezvodého methoxidu sodného a 3,5 l toluenu, načež se k obsahu baňky za intenzivního míchání přidá 705 g (5 molů) ethyltrifluoracetátu. Teplota se pozvolna zvýší na 30 °C. Po ochlazení v lázni s ledem se k reakční směsi po kapkách přidá roztok 720 g (4 moly) 3,4-dimethoxyacetofenonu v 0,5 l toluenu, přičemž se pozvolna vyloučí bílá sraženina. Reakční směs se míchá přes noc, načež se zahřívá na teplotu 50 °C po dobu tří hodin. Po ochlazení se přidají 2 litry vody a 330 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a po usazení se organická fáze oddělí, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří k získání 1060 g 96 %) žlutého pevného produktu tajícího při teplotě 87-89 °C.

Stejným způsobem se získá 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-4,4,5,5,5-pentafluor-1,3-pentadion tající při teplotě 72 °C.

Příklad 2

cis-4-Chlor-4-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,1,1-trifluor-3-buten-2-on

Do baňky s kulatým dnem o obsahu 20 litrů se zaveče 1187 g (5,7 molu) chloridu fosforečného a 5 l bezvodého toluenu, načež se tato směs ochladí a rychle se k ní přilije roztok 1060 g (3,8 molu) 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-4,4,4-trifluor-1,3-butandionu ve 4 l toluenu. Reakční směs se rychle zahřeje na teplotu 60 °C a při této teplotě se udržuje po dobu dvou hodin. Reakční směs se potom nalije do 10 l vody a 5 kg ledu, extrahuje 5 l ethylacetátu, promyje zředěným roztokem hydroxidu sodného, vysuší nad síranem sodným a odpaří, přičemž se získá 1132 g tmavěhnědého pevného produktu. Tento surový produkt se rekrystalizuje ze 3 litrů ethanolu, přičemž se získá 741 g (výtěžek: 67 %) citronově žlutého pevného produktu tajícího při teplotě 98-100 °C.

Stejným způsobem se získá 5-chlor-5-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,1,1,2,2-pentafluor-4-penten-3-on tající při teplotě 67 °C.

Příklad 3

N-Ethyl-N-methylacetoacetamid

Do autoklávu z nerezavějící ocele o obsahu 1 litru se zaveče 158 g (1 mol) terc.butylacetoacetátu a 61 g N-ethyl-N-methylaminu (1,05 molu) a tato směs se zahřívá po dobu 6 hodin na teplotu 130 °C. Tlak nepřestoupí 1 MPa. Obsah autoklávu se potom převede do baňky s kulatým dnem a vytvořený terc.butanol se odpaří za sníženého tlaku, přičemž se získá 140 g N-ethyl-N-methylacetoacetamidu, který je dostatečně čistý k tomu, aby byl použit v následující reakci. Výtěžek: 98 %.

Ostatní acetoamidy jsou komerčně dostupné.

Příklad 4

N,N-Diethyl-1-karboxamid-4-trifluormethyl-4-hydroxy-6-(3,4-dimethoxyfenyl)cyklohex-6-en-2-on

Do baňky s kulatým dnem o obsahu 10 litrů se zavede 2800 g (9,5 molu) 4-chlor-4-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onu a 4,5 l bezvodého ethanolu, načež se k obsahu baňky rychle přilije 1790 g (11,4 molu) N,N-diethylacetoamidu. Za stálého míchání, při okolní teplotě a v pěti porcích ve dvouhodinových intervalech se přidá celkem 1670 g (5,3 molu) oktahydrátu hydroxidu barnatého $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$. Po celonočním míchání se reakční směs pomalu přivede na teplotu varu pod zpětným chladičem a při této teplotě se udržuje po dobu 6 hodin. Reakční směs se zfiltruje přes rozsivkovou zeminu a promyje 2,5 l chladného ethanolu a 2,5 l chladného ethylacetátu. Takto získaný bílý pevný produkt se vysuší při teplotě 50 °C za sníženého tlaku, přičemž se získá 2548 g (64,6 %) bílého pevného produktu tajícího při teplotě 174 °C.

Stejným způsobem se získají následující deriváty:

N-ethyl-N-methyl-1-karboxamid-4-trifluormethyl-4-hydroxy-6-(3,4-dimethoxyfenyl)cyklohex-6-en-2-on,
teplota tání: 163-165 °C,

1-(4-morfolino)karbonyl-4-trifluormethyl-4-hydroxy-6-(3,4-dimethoxyfenyl)cyklohex-6-en-2-on,
teplota tání: 183 °C,

N-ethyl-N-methyl-1-karboxamid-4-(1,1,1,2,2-pentafluorethyl)-4-hydroxy-6-(3,4-dimethoxyfenyl)cyklohex-6-en-2-on,
teplota tání: 163 °C,

N,N-diethyl-1-karboxamid-4-(1,1,1,2,2-pentafluorethyl)-4-hydroxy-6-(3,4-dimethoxyfenyl)cyklohex-6-en-2-on,

teplota tání: 174-176 °C.

Příklad 5

N,N-Diethyl-1-karboxamid-4-trifluormethyl-6-(3,4-dimethoxyfenyl)cyklohex-6-en-2,4-diol

Do baňky s kulatým dnem o obsahu 20 litrů se zavede 1388 g (3,31 molu) N,N-diethyl-1-karboxamid-4-trifluormethyl-4-hydroxy-6-(3,4-dimethoxyfenyl)cyklohex-6-en-2-onu a 12 l bezvodého methanolu. K reakční směsi se rychle přilije za chlazení na teplotu 0 °C a stálého míchání roztok 146 g (3,82 molu) natriumborohydridu v 1500 ml ledově chladné vody. Když je tento přídavek ukončen, reakční směs se ponechá ohřát na okolní teplotu, načež se míchá po dobu 3 hodin. Reakční směs se zfiltruje přes rozsivkovou zeminu a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme vodou, extrahuje dichlormethanem, promyje vodou a potom odpaří za sníženého tlaku, přičemž se získá 1322 g (výtěžek: 95,2 %) slabě zbarveného oleje, který pozvolna krystalizuje. Takto získaný produkt se použije jako takový v následujícím reakčním stupni.

Stejným způsobem se získají následující deriváty:

N-ethyl-N-methyl-1-karboxamid-4-trifluormethyl-6-(3,4-dimethoxyfenyl)cyklohex-6-en-2,4-diol,

1-(4-morfolino)karbonyl-4-trifluormethyl-6-(3,4-dimethoxyfenyl)-cyklohex-6-en-2,4-diol,

N-ethyl-N-methyl-1-karboxamid-4-(1,1,1,2,2-pentafluorethyl)-6-(3,4-dimethoxyfenyl)cyklohex-6-en-2,4-diol,

N,N-diethyl-1-karboxamid-4-(1,1,1,2,2-pentafluorethyl)-6-(3,4-dimethoxyfenyl)cyklohex-6-en-2,4-diol.

Příklad 6

N,N-Diethyl-4-trifluormethyl-2-(3,4-dimethoxyfenyl)benzamid

Do baňky s kulatým dnem o obsahu 20 litrů se zavede 2429 g (5,82 molu) N,N-diethyl-1-karboxamid-4-trifluormethyl-6-(3,4-dimethoxyfenyl)cyklohex-6-en-2,4-diolu, 13 l bezvodého toluenu a 118 g monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové. Reakční směs se potom zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem, přičemž se tvořící se voda plynule odstraňuje za použití Dean-Starkova aparátu. Reakce je ukončena v okamžiku, kdy se již netvoří reakční voda. Reakční směs se potom zfiltruje přes rozsivkovou zeminu a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme vodou, extrahuje dichlormethanem, promyje vodou a potom odpaří za sníženého tlaku, přičemž se získá 2175 g (výtěžek: 98 %) mdle zbarveného oleje, který pozvolna krystalizuje. Takto získaný produkt může být přečistěn rekrystalizací ze směsi isopropyl-etheru a pentanu, přičemž se získá bílý pevný produkt tající při teplotě 108 až 110 °C.

Stejným způsobem se získají následující deriváty:

N-ethyl-N-methyl-4-trifluormethyl-2-(3,4-dimethoxyfenyl)benzamid,

teplota tání: 103-105 °C,

1-(4-morfolino)karbonyl-4-trifluormethyl-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-benzen,

teplota tání: 183-185 °C,

N-ethyl-N-methyl-4-(1,1,1,2,2-pentafluorethyl)-2-(3,4-dimethoxyfenyl)benzamid,

teplota tání: 104-106 °C,

N,N-diethyl-4-(1,1,1,2,2-pentafluorethyl)-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-benzamid,

teplota tání: 94 °C.

Příklad 7

N,N-Diethyl-4-trifluormethyl-2-hydroxy-6-(3,4-dimethoxyfenyl)-benzamid

Do baňky s kulatým dnem o obsahu 150 ml se zaveče 28,0 g (0,095 molu) 4-chlor-4-(3,4-dimethoxyfenyl)-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onu a 100 ml bezvodého ethanolu, načež se k obsahu baňky rychle přilije 18,0 g (0,115 molu) diethylacetoacetamidu. Potom se za stálého míchání přidá v pěti porcích ve dvouhodinových intervalech celkem 33,4 g (0,11 molu) oktahydrátu hydroxidu barnatého $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$. Po celonočním míchání se reakční směs pomalu zahřeje na teplotu varu pod zpětným chladičem a při této teplotě se udržuje po dobu 12 hodin. Reakční směs se potom okyselí kyselinou chlorovodíkovou, třikrát extrahuje 250 ml diethyletheru a promyje vodou. Organická fáze se potom extrahuje 3 x 100 ml 3N vodného roztoku hydroxidu sodného. Organická fáze se odstání a vodná fáze se dvakrát extrahuje 200 ml diethyletheru, zfiltruje přes filtrační prostředek Supercel a potom okyselí kyselinou chlorovodíkovou. Vytvořený produkt se třikrát extrahuje 250 ml dichlormethanu, přičemž se získá 32 g (85 %) béžového pevného produktu tajícího při teplotě 161 °C.

Stejným způsobem se získají následující deriváty:

N-ethyl-N-methyl-4-trifluormethyl-2-hydroxy-6-(3,4-dimethoxyfenyl)benzamid,

teplota tání: 114 °C,

1-(4-morfolino)karbonyl-4-trifluormethyl-2-hydroxy-6-(3,4-dimethoxyfenyl)benzen,

teplota tání: 231 °C,

N,N-dimethyl-4-trifluormethyl-2-hydroxy-6-(3,4-dimethoxyfenyl)-

benzamid,
teplota tání: 129 °C.

Příklad 8

N,N-Diethyl-4-trifluormethyl-2-trifluormethylsulfonato-6-(3,4-dimethoxyfenyl)benzamid

Ke směsi 1,0 g (2,6 mmolu) N,N-diethyl-4-trifluormethyl-2-hydroxy-6-(3,4-dimethoxyfenyl)benzamidu, který byl popsán výše a 1,5 ml triethylaminu (11,6 mmolu) v 5 ml dichlormethanu se při teplotě 0 °C po kapkách přidá 0,5 ml (3 mmoly) anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové. Po několika minutách je reakce ukončena. Reakční směs se extrahuje diethyletherem, promyje vodou a zbaví rozpouštědla odpařením, načež se zbytek ponechá vykryštalizovat z hexanu, přičemž se získá 0,8 g (57 %) produktu tajícího při teplotě 122 °C.

Příklad 9

N,N-Diethyl-4-trifluormethyl-2-(3,4-dimethoxyfenyl)benzamid

Do baňky s kulatým dnem se pod atmosférou argonu zaveče 0,73 g (1,4 mmolu) výše uvedeným způsobem připraveného triflátu, 1,4 ml n-tributylaminu, 87 mg (0,21 mmolu) DPPP, 52 mg (0,074 mmolu) Pd(Ph₃P)₂Cl₂, 4,2 ml dimethylformamidu a 0,14 ml (3,7 mmolu) kyseliny mravenčí. Tato reakční směs se zahřívá po dobu jedné hodiny na teplotu 110 °C. Po ochlazení se reakční směs extrahuje etherem a promyje vodou, přičemž se získá 0,7 g směsi očekávaného produktu a N,N-diethyl-4-trifluormethyl-2-hydroxy-6-(3,4-dimethoxyfenyl)benzamidu. Požadovaný produkt se selektivně extrahuje etherem v bázičském prostředí. Po promytí vodou a odpaření rozpouštědla za vakua se získá 0,34 g (66 %) očekávaného produktu tajícího při teplotě 108-110 °C.

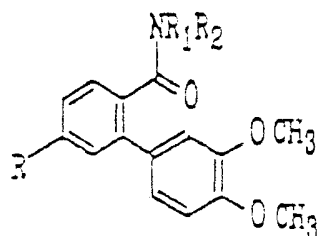
Výraz "R₁ a R₂ mohou společně tvořit morfolino-skupinu" je třeba všude v popisné části a v patentových nárocích chápat tak, že tuto morfolino-skupinu tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R₁ a R₂ vázány.

P A T E N T O V É

N Á R O K Y

76 11 20
 03500

1. Způsob přípravy fenylobenzamidových derivátů obecného vzorce A

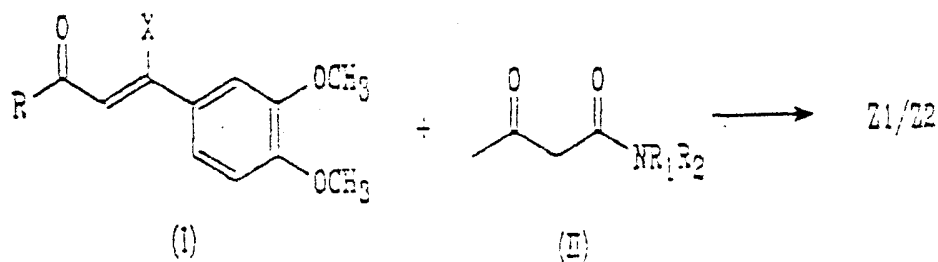


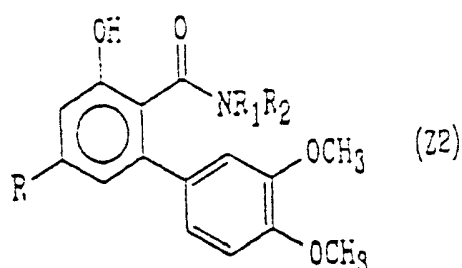
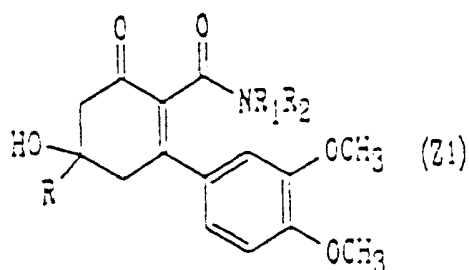
(A)

ve kterém

R znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 2 uhlíkové atomy, která je substituována 2 až 5 atomy fluoru a R_1 a R_2 , které mohou být stejné nebo odlišné, každý znamená metylovou nebo ethylovou skupinu nebo mohou společně tvořit morfolino-skupinu,

v y z n a ě n ý t í m , že se halogenenon obecného vzorce I, ve kterém R má výše uvedený význam, kondenzuje s acetoamidem obecného vzorce II, ve kterém R_1 a R_2 mají výše uvedené významy, podle reakčního schématu

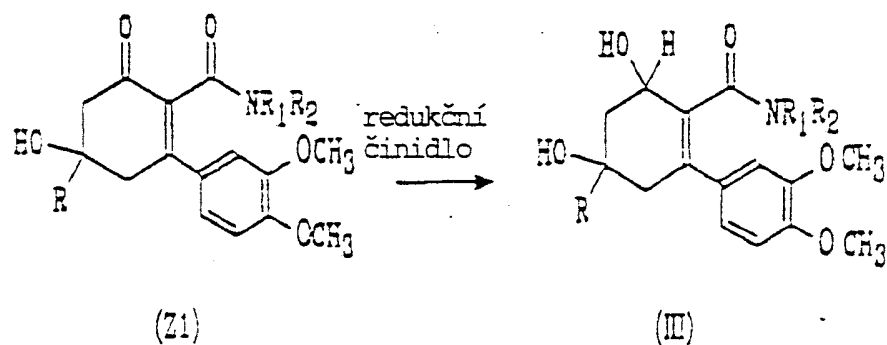




v přítomnosti organického rozpouštědla a 1 až 2 ekvivalentů báze, přičemž se získaný produkt podrobí dvoustupňové konverzi a jedním ze stupňů je redukce.

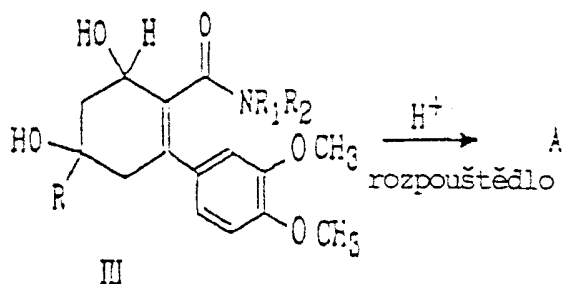
2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že se kondenzace provádí v přítomnosti stechiometrického množství báze za vzniku sloučeniny obecného vzorce Z1, která se

a) podrobí redukci za vzniku sloučeniny obecného vzorce III podle reakčního schématu



ve kterém R, R₁ a R₂ mají stejné významy jako ve vzorci A,

v přítomnosti redukčního činidla a v rozpouštědle, načež se
b) sloučenina obecného vzorce III podrobí aromatizaci podle
reakčního schématu



zahříváním na teplotu mezi 50 a 120 °C v bezvodém rozpouštědle
a v přítomnosti stop silné kyseliny.

3. Způsob podle nároku 2, v y z n a č e n ý t í m , že
se redukce provádí za použití redukčního činidla tvořeného
směsným hydridem alkalického kovu.

4. Způsob podle nároku 2, v y z n a č e n ý t í m , že
se redukce provádí v rozpouštědle zvoleném z množiny zahrnující
alifatický alkohol, alifatický ether nebo směs několika z těch-
to rozpouštědel.

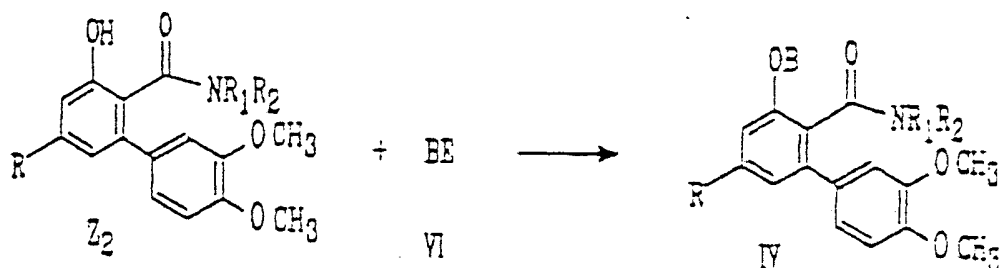
5. Způsob podle nároku 2, v y z n a č e n ý t í m , že
se aromatizace provádí v aromatickém rozpouštědle.

6. Způsob podle nároku 2, v y z n a č e n ý t í m , že
se aromatizace provádí v přítomnosti stop kyseliny sírové nebo

kyseliny para-toluensulfonové.

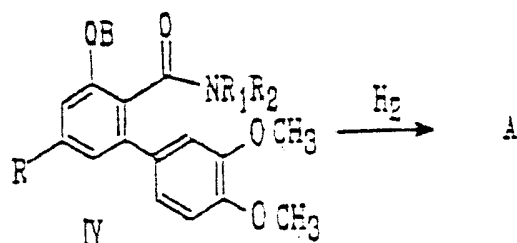
7. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že se kondenzace provádí v přítomnosti množství dvou ekvivalentů báze za vzniku sloučeniny obecného vzorce Z2, která se

a) podrobí aktivační reakci za vzniku produktu obecného vzorce IV a za použití aktivačního činidla obecného vzorce VI podle reakčního schématu



ve kterém R, R₁ a R₂ mají výše uvedené významy a B znamená labilní část aktivačního činidla, načež se

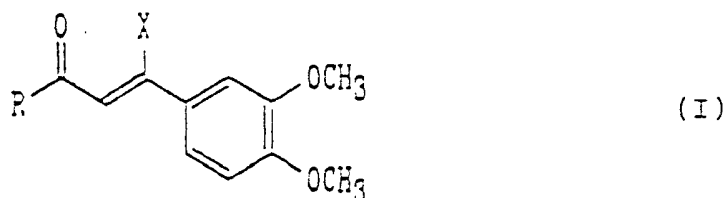
b) sloučenina obecného vzorce IV redukuje na sloučeninu obecného vzorce A za použití plynného vodíku v přítomnosti konvenčních hydrogenačních katalyzátorů podle reakčního schématu



8. Způsob podle nároku 7, v y z n a č e n ý t í m , že

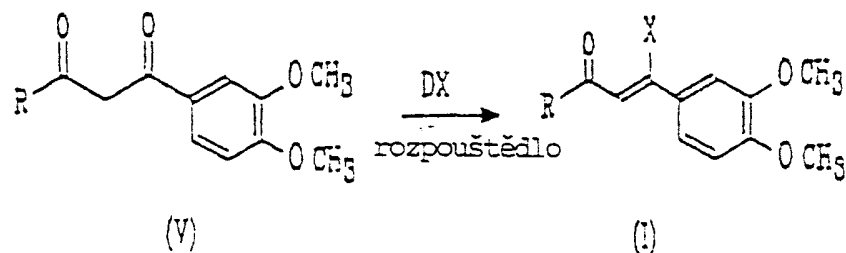
se aktivační činidlo obecného vzorce VI zvolí z množiny zahrnující chlorid kyseliny kyanurové, 5-chlor-2-fenyltetrazol, případně halogenované alkylsulfonylchloridy a anhydridy, sacharin-chlorid a oxid sírový.

9. Halogenenonový derivát obecného vzorce I



ve kterém R znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 2 uhlíkové atomy, která je substituována 2 až 5 atomy fluoru, a X znamená atom halogenu.

10. Způsob přípravy halogenenonu podle nároku 9, v y z n a č e n ý t í m , že se odpovídající diion obecného vzorce V halogenuje podle reakčního schématu



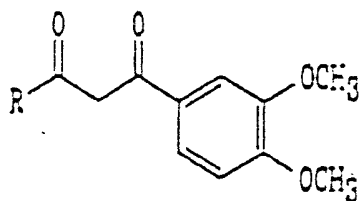
ve kterém R znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 2 uhlíko-

vé atomy, která je substituována 2 až 5 atomy fluoru, a DX znamená halogenační činidlo, jehož labilní částí je X, v rozpouštědle.

11. Způsob podle nároku 10, v y z n a č e n ý t í m , že se reakční teplota pohybuje mezi 40 °C a teplotou varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

12. Způsob podle nároku 10, v y z n a č e n ý t í m , že halogenačním činidlem je chlorační činidlo zvolené z množiny zahrnující thionylchlorid, chlorid fosforitý, oxychlorid fosforečný, chlorid fosforečný, oxalylchlorid a fosgen.

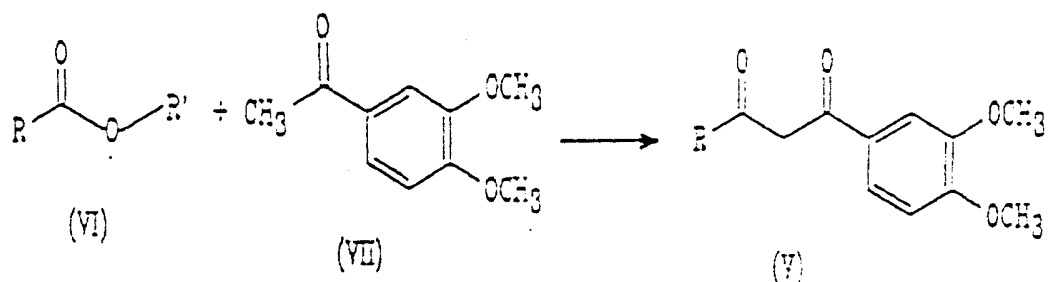
13. Dionový derivát obecného vzorce V



(V)

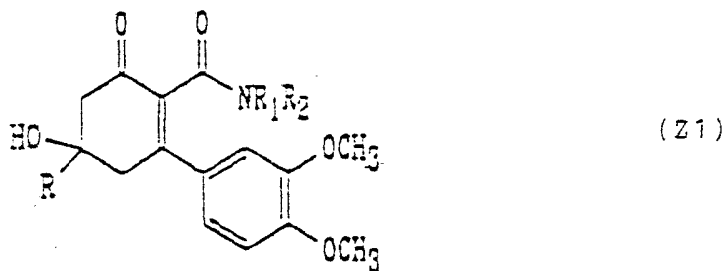
ve kterém R znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 2 uhlíkové atomy, která je substituována 2 až 5 atomy fluoru.

14. Způsob přípravy dionu podle nároku 13, v y z n a č e n ý t í m , že se ester kyseliny fluoroctové uvede v reakci s acetofenonem v bezvodém rozpouštědle a v přítomnosti nevodné báze podle reakčního schématu



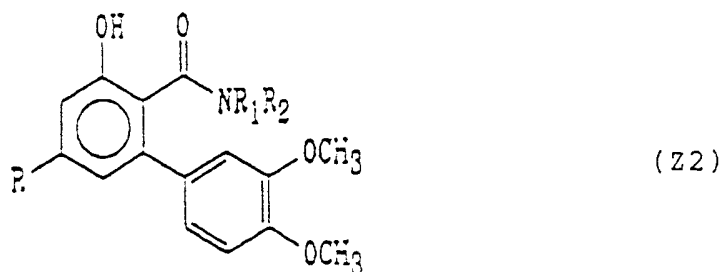
ve kterém R znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 2 uhlíkové atomy, která je substituována 2 až 5 atomy fluoru a R' znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy.

15. Derivát obecného vzorce Z1



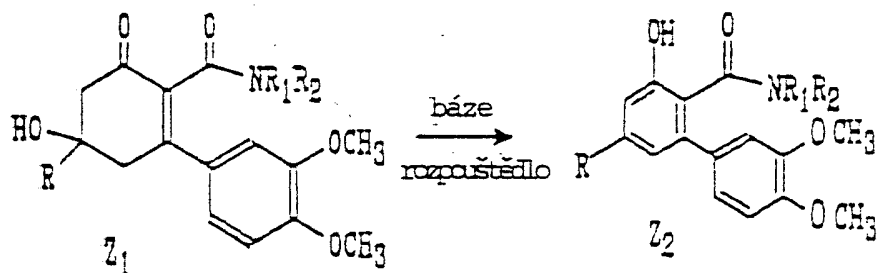
ve kterém R znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 2 uhlíkové atomy, která je substituována 2 až 5 atomy fluoru, a R₁ a R₂, které mohou být stejné nebo odlišné, každý znamená methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu nebo mohou společně tvořit morfolino-skupinu.

16. Derivát obecného vzorce Z2



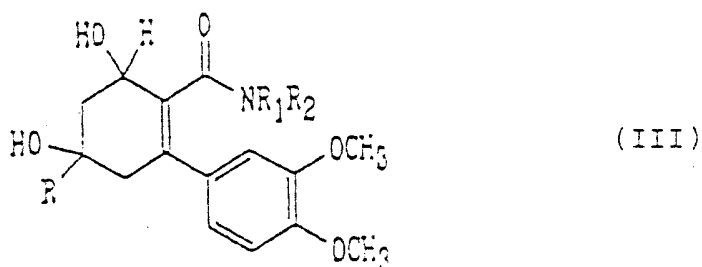
ve kterém R znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 2 uhlíkové atomy, která je substituována 2 až 5 atomy fluoru, a R_1 a R_2 , které mohou být stejné nebo odlišné, každý znamená methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu nebo mohou společně tvořit morfolino-skupinu.

17. Způsob přípravy derivátu obecného vzorce Z2 podle nároku 16, v y z n a č e n ý t í m , že se derivát obecného vzorce Z1 uvede v reakci s bází v organickém rozpouštědle podle reakčního schématu



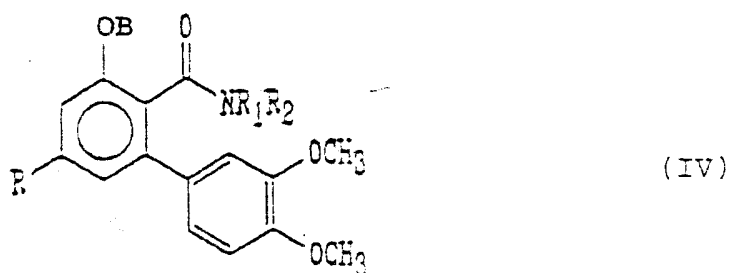
v inertním rozpouštědle při teplotě od 40 °C do teploty varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

18. Derivát obecného vzorce III



ve kterém R znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 2 uhlíkové atomy, která je substituována 2 až 5 atomy fluoru, a R_1 a R_2 , které mohou být stejné nebo odlišné, každý znamená methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu nebo mohou společně tvořit morfolino-skupinu.

19. Derivát obecného vzorce IV

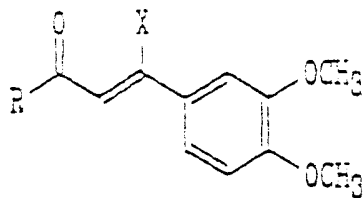
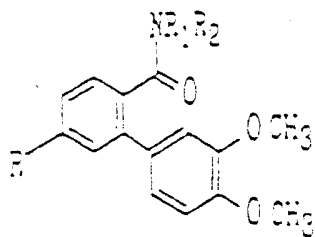


ve kterém B znamená labilní skupinu,
R znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 2 uhlíkové atomy, která je substituována 2 až 5 atomy fluoru, a R_1 a R_2 , které mohou být stejné nebo odlišné, každý znamená methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu nebo mohou společně tvořit morfolino-skupinu.

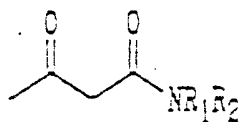
Zastupuje :

Vzorci pro anotaci (A, I, II)

1958
ALCOHOLIC
SOLUBLE
SOLUBLE
SOLUBLE
SOLUBLE
SOLUBLE
(A)



(I)



(II)

S. S. 94