

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 130

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 319/14

C 07 C 321/28

C 07 D 261/04

C 07 D 413/10

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **17.07.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **17.07.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/10035075**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.09.2003**
(Věstník č. 9/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP01/08238**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/006211**

(71) Přihlašovatel:

BASF AKTIENGESELLSCHAFT, Ludwigshafen, DE;

(72) Původce:

Lochtman Rene Dr., Mannheim, DE;
Keil Michael Dr., Freinsheim, DE;
Gebhardt Joachim Dr., Wachenheim, DE;
Rack Michael Dr., Heidelberg, DE;
von Deyn Wolfgang Dr., Neustadt, DE;

(74) Zástupce:

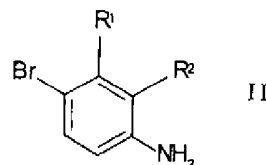
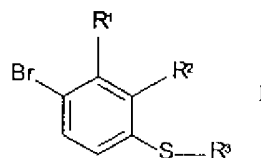
Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Příprava 4-thioalkylbrombenzenových derivátů

(57) Anotace:

Způsob přípravy 4-thioalkylbrombenzenových derivátů obecného vzorce I, ve kterém R¹ je C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-halogenalkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-halogenalkoxy, C₃₋₈-cykloalkyl, halogen, R² je C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈-cykloalkyl, C₂₋₆-alkenyl, kyano nebo heterocyklický zbytek, R³ je C₁₋₆-alkyl, zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém R¹ a R² mají výše uvedený význam s dialkyldisulfidem R³-S-S-R³ v přítomnosti dusitanu a katalyzátoru ve vhodném rozpouštědle.



Příprava 4-thioalkylbrombenzenových derivátů

Oblast techniky

Předložený vynález se týká způsobu přípravy 4-thioalkylbrombenzenových derivátů.

Dosavadní stav techniky

4-Thioalkylbrombenzenové deriváty jsou užitečnými sloučeninami, které se používají jako meziprodukty v chemickém průmyslu. Jsou vhodné například pro přípravu účinných sloučenin, používaných v oblasti ochrany užitkových rostlin nebo také pro přípravu farmaceuticky účinných sloučenin nebo dalších chemických koncových produktů. Například WO 99/58509 popisuje - v případě sloučenin účinných na rostliny - způsob přípravy isoxazolin-3-yl-acylbenzenů, kde se 4-thioalkylbrombenzenové deriváty používají jako meziprodukty pro přípravu sloučenin účinných na rostliny. Tyto účinné sloučeniny (2-alkyl-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)acylbenzeny) jsou popsány ve WO 98/31681 jako herbicidně účinné sloučeniny.

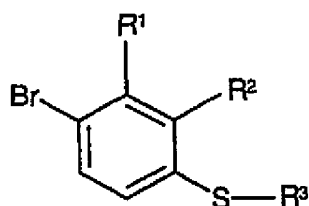
Způsoby přípravy 4-thioalkylbrombenzenových derivátů podle stavu techniky, jako je způsob popsán ve WO 99/58509, jsou technologicky komplikované, mimo jiné co do provádění reakce a čištění nebo zpracování reakčního roztoku. Tyto způsoby jsou proto jen omezeným způsobem vhodné pro

průmyslovou přípravu 4-thioalkylbrombenzenových derivátů v relativně velkém měřítku.

Předmět vynálezu

Předložený vynález proto podává alternativní způsob přípravy výše uvedených sloučenin.

Přihlašovatelé bylo zjištěno, že tohoto cíle je možno dosáhnout způsobem přípravy 4-thioalkylbrombenzenových derivátů obecného vzorce I



I

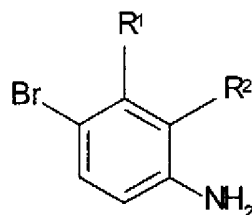
ve kterém:

R¹ je C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-halogenalkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-halogenalkoxy C₃-C₈-cykloalkyl, halogen,

R² je C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₃-C₈-cykloalkyl, C₂-C₆-alkenyl, kyano nebo heterocyklický zbytek,

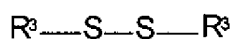
R³ je C₁-C₆-alkyl,

který zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce II,



II

ve kterém R¹ a R² jsou jak bylo definováno výše, s dialkyldisulfidem obecného vzorce III



III

v přítomnosti dusitanu a katalyzátoru ve vhodném rozpouštědle.

Překvapivě bylo zjištěno, že způsob podle předloženého vynálezu pro přípravu 4-thioalkylbrombenzenových derivátů má ve srovnání se způsoby podle stavu techniky následující výhody: sloučeniny obecného vzorce I mohou být získány s vyššími výtěžky a s vyšší čistotou než použitím přípravy způsoby podle stavu techniky. Tak například sloučenina 2-methyl-3,4-dimethylthiobrombenzen může být použitím způsobu popsaného ve WO 99/58509 (viz tam uvedený Příklad 25) získána s výtěžkem pouze 41%, kdežto výtěžek ve způsobu podle předloženého vynálezu pro přípravu sloučenin I je alespoň 50% nebo 60%, výhodně alespoň 70% nebo 80%, obzvláště alespoň 85%. Dále je výhodné, že komplikované čištění reakčního roztoku filtrací katalyzátoru může být ve způsobu podle předloženého vynálezu vyloučeno. Ve srovnání se způsoby podle stavu techniky se tak dosáhne kratšího

času a vyšší cenové efektivnosti při přípravě sloučenin I. Další výhoda při zpracování reakčního roztoku spočívá v tom, že během čištění reakčního roztoku extrakcí se dosahuje podstatně lepší separace fází přidáním vody k organické fázi. Separace fází nastává rychleji a okraje fází jsou lépe zřetelně lépe vyznačeny než je tomu v případě způsobů podle stavu techniky. To také vede k vyšší časové a cenové efektivnosti přípravy sloučenin I.

Sloučeniny obecného vzorce I se navíc získají s vyšší čistotou. K tomu dochází obzvláště tehdy, když ve způsobu podle předloženého vynálezu se nejprve vloží sloučenina II spolu s katalyzátorem ve vhodném rozpouštědle a potom se kontinuálně nebo dávkově přidá dusitan. Tato varianta způsobu má další technické výhody. Další zlepšení čistoty produktu může být dále dosaženo prováděním extrakce při dalším zpracování produktu nejprve koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, která se zředí vodou pouze pro separaci fází. V důsledku výsledné vyšší čistoty získaného surového produktu je možné snížit celkový počet dodatečných kroků čištění pro izolaci a zpracování sloučenin I připravených způsobem podle předloženého vynálezu. To je obzvláště výhodné v průmyslové přípravě sloučenin I ve velkém měřítku, což přináší celkově účinný a cenově výhodný způsob výroby.

Zbytky uvedené v definici $R^1 - R^3$ mají obzvláště následující významy:

C₁-C₆-alkyl je alkylová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem, která má 1 - 6 atomů uhlíku, jako je například methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, terc.-butyl, n-pentyl nebo n-hexyl; výhodný je C₁-C₄-alkyl jako je například methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl nebo terc.-butyl.

C₁-C₆-halogenalkyl je C₁-C₆-alkylová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem jak bylo uvedeno výše, která je částečně nebo úplně substituovaná atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu a/nebo atomem jodu, například chlormethyl, dichlormethyl, trichlormethyl, fluormethyl, difluormethyl, trifluormethyl, chlorfluormethyl, dichlorfluormethyl, chlordifluormethyl, 2-fluorethyl, 2-chlorethyl, 2-bromethyl, 2-jodethyl, 2,2-difluorethyl, 2,2,2-trifluorethyl, 2-chlor-2-fluorethyl, 2-chlor-2,2-difluorethyl, 2,2-dichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-trichlorethyl, pentafluorethyl, 2-fluorpropyl, 3-fluorpropyl, 2,2-difluorpropyl, 2,3-difluorpropyl, 2-chlorpropyl, 3-chlorpropyl, 2,3-dichlorpropyl, 2-brompropyl, 3-brompropyl, 3,3,3-trifluorpropyl, 3,3,3-trichlorpropyl, 2,2,3,3,3-pentafluorpropyl, heptafluorpropyl, 1-(fluormethyl)-2-fluorethyl, 1-(chlormethyl)-2-chlorethyl, 1-(brommethyl)-2-bromethyl, 4-fluorbutyl, 4-chlorbutyl, 4-brombutyl, nonafluorbutyl, 5-fluorpentyl, 5-chlorpentyl, 5-brompentyl, 5-jodpentyl, undecafluorpentyl, 6-fluorhexyl, 6-chlorhexyl, 6-bromhexyl, 6-jodhexyl a dodecafluorhexyl; výhodný je C₁-C₄-halogenalkyl jako je chlormethyl, dichlormethyl, trichlormethyl, fluormethyl, difluormethyl, trifluormethyl,

chlorfluormethyl, dichlorfluormethyl, chlอร์ดifluormethyl,
2-fluorethyl, 2-chlorethyl, 2-bromethyl, 2-jodethyl,
2,2-difluorethyl, 2,2,2-trifluorethyl, 2-chlor-
2-fluorethyl, 2-chlor-2,2, -difluorethyl, 2,2-dichlor-
2-fluorethyl, 2,2,2-trichlorethyl, pentafluorethyl,
2-fluorpropyl, 3-fluorpropyl, 2,2-difluorpropyl,
2,3-difluorpropyl, 2-chlorpropyl, 3-chlorpropyl,
2,3-dichlorpropyl, 2-brompropyl, 3-brompropyl,
3,3,3-trifluorpropyl, 3,3,3-trichlorpropyl,
2,2,3,3,3-pentafluorpropyl, heptafluorpropyl,
1-(fluormethyl)-2-fluorethyl, 1-(chlormethyl)-2-chlorethyl,
1-(brommethyl)-2-bromethyl, 4-fluorbutyl, 4-chlorbutyl,
4-brombutyl nebo nonafluorbutyl;

C₁-C₆-alkoxy obsahuje alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, která má 1 - 6 atomů uhlíku, jako je například methoxy, ethoxy, n-propyloxy, isopropyloxy, n-butyloxy, isobutyloxy, terc.-butyloxy, n-pentyloxy nebo n-hexyloxy; výhodná je skupina C₁-C₄-alkoxy, jako je například methoxy, ethoxy, n-propyloxy, isopropyloxy, n-butyloxy, isobutyloxy nebo terc.-butyloxy;

C₁-C₆-halogenalkoxy je C₁-C₆-alkoxy skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem, jak bylo uvedeno výše, která je částečně nebo úplně substituovaná atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu a/nebo atomem jodu například fluormethoxy, difluormethoxy, trifluormethoxy, chlอร์ดifluormethoxy, bromdifluormethoxy, 2-fluorethoxy, 2-chlorethoxy, 2-brommethoxy, 2-jodethoxy, 2,2-difluorethoxy, 2,2,2-trifluorethoxy, 2-chlor-

2-fluorethoxy, 2-chlor-2,2-difluorethoxy, 2,2-dichlor-
2-fluorethoxy, 2,2,2-trichlorethoxy, pentafluorethoxy,
2-fluorpropoxy, 3-fluorpropoxy, 2-chlorpropoxy,
3-chlorpropoxy, 2-brompropoxy, 3-brompropoxy,
2,2-difluorpropoxy, 2,3-difluorpropoxy, 2,3-dichlorpropoxy,
3,3,3-trifluorpropoxy, 3,3,3-trichlorpropoxy,
2,2,3,3-pentafluorpropoxy, heptafluorpropoxy,
1-(fluormethyl)-2-fluorethoxy, 1-(chlormethyl)-
2-chlorethoxy, 1-(brommethyl)-2-bromethoxy, 4-fluorbutoxy,
4-chlorbutoxy, 4-brombutoxy, nonafluorbutoxy,
5-fluorpentoxy, 5-chlorpentoxy, 5-brompentoxy,
5-jodpentoxy, undekafluorpentoxy, 6-fluorhexoxy,
6-chlorhexoxy, 6-bromhexoxy, 6-jodhexoxy nebo
dodekafluorhexoxy; výhodná je skupina C₁-C₄-halogenalkoxy,
jako je fluormethoxy, difluormethoxy, trifluormethoxy,
chlordifluormethoxy, bromdifluormethoxy, 2-fluorethoxy,
2-chlorethoxy, 2-brommethoxy, 2-jodethoxy,
2,2-difluorethoxy, 2,2,2-trifluorethoxy, 2-chlor-
2-fluorethoxy, 2-chlor-2,2-difluorethoxy, 2,2-dichlor-
2-fluorethoxy, 2,2,2-trichlorethoxy, pentafluorethoxy,
2-fluorpropoxy, 3-fluorpropoxy, 2-chlorpropoxy,
3-chlorpropoxy, 2-brompropoxy, 3-brompropoxy,
2,2-difluorpropoxy, 2,3-difluorpropoxy, 2,3-dichlorpropoxy,
3,3,3-trifluorpropoxy, 3,3,3-trichlorpropoxy,
2,2,3,3-pentafluorpropoxy, heptafluorpropoxy,
1-(fluormethyl)-2-fluorethoxy, 1-(chlormethyl)-
2-chlorethoxy, 1-(brommethyl)-2-bromethoxy, 4-fluorbutoxy,
4-chlorbutoxy, 4-brombutoxy nebo nonafluorbutoxy;

C₃-C₈-cykloalkyl je nesubstituovaný nebo substituovaný cykloalkylový kruh, která má 3 - 8 atomů uhlíku, jako je například cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl nebo cyklooktyl. Vhodné substituenty jsou například: C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy nebo halogen; výhodný je C₃-C₆-cykloalkyl, který je nesubstituovaný, jako je například cyklopropyl, cyklopentyl nebo cyklohexyl;

C₂-C₆-alkenyl je alkenylová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem, která má 2-6 atomů uhlíku, kde dvojná vazba se nachází v připojené poloze, jako je například ethenyl, prop-1-en-1-yl, 1-methylethenyl, buten-1-yl, 1-methylprop-1-en-1-yl, 2-methylprop-1-en-1-yl, penten-1-yl, 1-methyl-but-1-en-1-yl, 2-methyl-but-1-en-1-yl, 3-methyl-but-1-en-1-yl, 1,2-dimethyl-prop-1-en-1-yl, hex-1-en-1-yl, 1-methylpent-1-en-1-yl, 2-methylpent-1-en-1-yl, 3-methylpent-1-en-yl, 4-methylpent-1-en-1-yl, 1,2-dimethylbut-1-en-1-yl, 1,3-dimethylbut-1-en-1-yl, 2,3-dimethylbut-1-en-1-yl, 3,3-dimethylbut-1-en-1-yl, 1-ethylbut-1-en-1-yl, 2-ethylbut-1-en-1-yl nebo 1-ethyl-2-methylprop-1-en-1-yl;

Halogen je atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu, obzvláště atom chloru nebo atom bromu.

"Heterocyklický kruh" je nasycený, nenasycený nebo částečně nenasycený heterocyklus, který má 3 - 8 atomů kruhu a jeden, dva nebo tři atomy kyslíku, atomy síry nebo atomy dusíku. Výhodný je heterocyklus, který obsahuje alespoň jeden atom kyslíku a/nebo jeden atom dusíku. Výhodné jsou

dále heterocykly, které mají 5 nebo 6 atomů kruhu. Heterocyklus může být vázán k fenylvému kruhu v libovolném místě heterocyklu, například přes heterocyklický atom dusíku nebo atom uhlíku v kruhu. Heterocykly jsou nesubstituované nebo mono-, di- nebo trisubstituované. Vhodné substituenty jsou zbytky, které jsou chemicky inertní za zvolených reakčních podmínek, jako je například C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy nebo atom halogenu. Heterocyklické kruhy vhodné pro použití podle předloženého vynálezu jsou například následující heterocykly: pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, piperidiny, morfoliny, oxaziny, isoxazolinyl, isoxazolidinyl a podobně. Výhodné jsou následující heterocykly: isoxazolyl, isoxazolinyl nebo isoxazolidinyl, obzvláště 4,5-dihydroisoxazol-3-yl nebo 4,5-dihydroisoxazol-5-yl.

Způsob podle předloženého vynálezu je vhodný pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde významy substituentů jsou následující:

- R¹ C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₃-C₈-cykloalkyl, halogen;
- R² C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₃-C₈-cykloalkyl, kyano nebo heterocyklický zbytek;
- R³ C₁-C₆-alkyl.

Způsob podle předloženého vynálezu je vhodný pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde význam substituentu R³ je C₁-C₄-alkyl, výhodně C₁-C₂-alkyl, obzvláště methyl.

Způsob podle předloženého vynálezu je vhodný pro přípravu následujících sloučenin obecného vzorce I:

- 4-methylthio-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-
2-methylbrombenzen
- 4-methylthio-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-2-ethylbrombenzen
- 4-methylthio-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-
2-methoxybrombenzen
- 4-methylthio-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-
2-ethoxybrombenzen
- 4-methylthio-3-(3-methyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-
2-methylbrombenzen
- 4-methylthio-3-(3-methyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-
2-ethylbrombenzen
- 4-methylthio-3-(3-methyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-
2-methoxybrombenzen
- 4-methylthio-3-(3-methyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-
2-ethoxybrombenzen
- 4-methylthio-3-(isoxazol-3-yl)-2-methylbrombenzen
- 4-methylthio-3-(isoxazol-3-yl)-2-ethylbrombenzen
- 4-methylthio-3-(isoxazol-3-yl)-2-methoxybrombenzen
- 4-methylthio-3-(isoxazol-3-yl)-2-ethoxybrombenzen
- 4-methylthio-3-(5-methylisoxazol-3-yl)-2-methylbrombenzen
- 4-methylthio-3-(5-methylisoxazol-3-yl)-2-ethylbrombenzen
- 4-methylthio-3-(5-methylisoxazol-3-yl)-2-methoxybrombenzen
- 4-methylthio-3-(5-methylisoxazol-3-yl)-2-ethoxybrombenzen
- 4-methylthio-3-kyanobrombenzen
- 4-methylthio-3-kyano-2-methylbrombenzen

Reakce sloučenin II se sloučeninami III se provádí například použitím následujících kroků:

Sloučenina II, pokud je vhodné, pak s disulfidem III, a katalyzátor se nejprve vloží do reaktoru ve formě roztoku nebo suspenze ve vhodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel a potom se dávkově nebo kontinuálně přidává dusitan. Ve výhodném provedení se nejprve vloží do reaktoru sloučenina II a disulfid, který současně slouží jako rozpouštědlo. Po ukončení reakce se reakční roztok zpracovává odstraněním katalyzátoru. Odstranění katalyzátoru se výhodně provádí extrakcí anorganickými kyselinami, například kyselinou chlorovodíkovou nebo kyselinou sírovou.

Obzvláště vhodné katalyzátory jsou prášková měď a anorganické nebo organické jedno- nebo dvouvalné soli mědi, jako jsou například chloridy, bromidy nebo sírany. Výhodné je použití práškové mědi.

Vhodné dusitany jsou organické C_1-C_6 -alkyldusitany, například n-butyldusitan, (iso)amyldusitan nebo terc.-butyldusitan, nebo C_1-C_6 -alkyldidusitany, například ethylenglykoldidusitan nebo dusitanové soli s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin jako je dusitan sodný nebo dusitan draselný. Výhodné jsou organické C_1-C_6 -alkyldusitany nebo dusitanové soli s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin. V konkrétním provedení je použitý dusitan C_1-C_6 -alkyldusitan, například n-butyldusitan, (iso)amyldusitan nebo terc.-butyldusitan. V

dalším konkrétním provedení je použitým dusitanem dusitan alkalického kovu, například dusitan sodný.

Reakce sloučenin II s disulfidy III v přítomnosti dusitanů se provádí ve vhodném inertním rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, jako je dimethyldisulfid, estery kyseliny octové, například ethylacetát; aromatické sloučeniny, například benzen, toluen, chlorbenzen nebo nitrobenzen; halogenované alkany, například methylenchlorid nebo 1,2-dichlorethan. Obzvláště výhodný je dimethyldisulfid.

Reakce se provádí za teplot od teploty okolí do teploty varu rozpouštědla, obzvláště od 30 do 100 °C, výhodně od 50 do 80 °C, obzvláště od 55 do 75 °C.

V konkrétním provedení je použitým katalyzátorem elementární měď. V tomto případě se měď výhodně odstraní z reakčního roztoku přidáním anorganické nebo organické kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny sírové. Po ukončení reakce sloučeniny II s dialkyldisulfidem III se přidá požadované množství kyseliny a směs se míchá dokud se katalyzátor v zásadě nerozpustí. Tímto způsobem může být vyloučeno komplikované odstraňování katalyzátoru z reakčního roztoku filtrací.

Reakční doba pro reakci sloučenin II s disulfidy III je 1 - 12 hodin, výhodně 2 - 8 hodin.

Po odstranění katalyzátoru produkt může být izolován odstraněním rozpouštědla a složek s nízkou teplotou varu

destilací nebo koncentrací za sníženého tlaku. Výhodné je úplné odstranění rozpouštědel destilací. Je potom možné použít surový produkt ve formě taveniny pro další kroky v rámci další reakce pro přípravu účinných sloučenin nebo odpovídajících meziproductů nebo pro čištění produktu vhodným způsobem.

Ve výhodném provedení činidlo použité pro reakci sloučenin II s dialkyldisulfidy jsou dusitany alkalických kovů nebo dusitany kovů alkalických zemin v přítomnosti minerálních kyselin. S tím cílem se sloučenina II nejprve vloží do reaktoru s disulfidem III, katalyzátorem a, je-li to žádoucí, s rozpouštědlem, a směs se míchá po dobu od 15 minut do čtyř hodin, výhodně od 15 minut do dvou hodin. Obzvláště výhodná je varianta, kdy disulfid III slouží současně jako rozpouštědlo a nejsou použita žádná další rozpouštědla. Potom se za teploty 20 °C - 80 °C, výhodně za teploty 40 °C - 60 °C, přidá vodný roztok dusitanu. Výhodné je použitím roztoků dusitanu sodného nebo dusitanu draselného. Potom se za teploty 20 °C - 80 °C, výhodně za teploty 50 °C - 75 °C přidá minerální kyselina, výhodně koncentrovaná kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová. Reakční doba je 1 - 12 hodin, výhodně 2 - 8 hodin. Závěrečné zpracování se provádí například extrakcí koncentrovanými nebo zředěnými minerálními kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová, výhodně koncentrovaná kyselina chlorovodíková.

V jiném výhodném provedení jsou činidla použita pro reakci sloučenin II s dialkyldisulfidy organické C₁-C₆-alkyl-

dusitany, například n-butyldusitan, (iso)amyldusitan nebo terc.-butyldusitan. S tím cílem se sloučenina II nejprve vloží do reaktoru s disulfidem III, katalyzátorem a, je-li to žádoucí, s rozpouštědlem, a směs se míchá po až čtyři hodiny, výhodně až dvě hodiny. Obzvláště výhodná je varianta, kdy disulfid III slouží současně jako rozpouštědlo a nejsou použita žádná další rozpouštědla. Potom se za teploty 20°C-80°C, výhodně za teploty 40°C-70°C, obzvláště za teploty 55°C-70°C přidají C₁-C₆-alkyl dusitan a, je-li to žádoucí, rozpouštědlo, například disulfid III. Výhodné je přidání C₁-C₆-alkyldusitanu bez rozpouštědla. Reakční doba je 0,5-12 hodin, výhodně 1-8 hodin, obzvláště 1-6 hodin. Potom se reakční směs ochladí na teplotu okolí. Závěrečné zpracování se provádí například extrakcí koncentrovanými nebo zředěnými minerálními kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová, výhodně koncentrovaná kyselina chlorovodíková.

Další čištění surového produktu se provádí buď promýváním získaného rezidua nebo krystalizací. Vhodnými kapalinami pro promývání jsou například voda nebo s vodou mísitelná rozpouštědla nebo roztoky hydroxidů, jako je hydroxid sodný. Vhodné pro rekrystalizaci jsou například toluen nebo benzen.

V principu může být výsledný surový produkt použit bez dalšího čištění reakčního roztoku v dalším reakčním kroku v rámci další přeměny pro přípravu účinných sloučenin. S tím cílem může být reakční roztok, který obsahuje sloučeniny

obecného vzorce I, zředěn dalšími rozpouštědly a tak může být použit jako surový roztok v dalším kroku způsobu výroby. Alternativně je také možné koncentrovat reakční roztok a přenést výsledné reziduum přímo nebo nebo v tavenině do dalšího kroku způsobu výroby.

Ve výhodném provedení způsobu výroby se sloučenina obecného vzorce II a dusitan používají v molárním poměru 1:0,8 až 1:1,5. Dusitan se výhodně používá v přibližně ekvimolárním množství nebo s mírným přebytkem (do přibližně 5 % mol.).

Ve výhodném provedení způsobu výroby se dialkyldisulfid obecného vzorce III používá v přebytku vzhledem ke sloučenině obecného vzorce II. Obzvláště se dialkyldisulfid obecného vzorce II používá jako rozpouštědlo.

Ve výhodném provedení způsobu výroby se katalyzátor a sloučenina obecného vzorce II používají v molárním poměru od 0,005:1 do 0,05:1, obzvláště od 0,01:1 do 0,02:1.

Sloučeniny obecného vzorce II, používané jako výchozí materiály, jsou známé z literatury a/nebo komerčně dostupné. Mohou být také připraveny způsoby, které jsou samy o sobě známé, jak je popsáno například blíže ve WO 98/31681 nebo WO 99/58509.

Předložený vynález je dále podrobněji ilustrován následujícími provedeními.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

3-(3-Brom-2-methyl-6-methylthiofenyl)-4,5-dihydroisoxazol

Nejprve se do reaktoru vloží 114,7 g (0,45 molů) 4-brom-2-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-3-methylanilinu, 857 mg práškové mědi a 1000 ml dimetyldisulfidu. V průběhu jedné hodiny se odměří 49,2 g n-butyldusitanu za teploty 58-65 °C a směs se míchá dokud reakce není ukončena (přibližně 1 - 3 hodin). Za teploty 20-25 °C se přidá 130 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a směs se míchá po dobu 20 - 30 minut. Přidá se 130 ml vody a fáze se potom separují. Promývání se opakuje dvakrát. Organická fáze se koncentruje, čímž se získá 114,4 g produktu (výtěžek: 89%).

Příklad 2

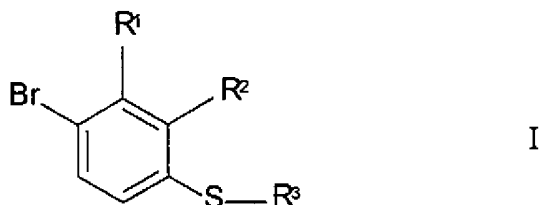
3-(3-Brom-2-methyl-6-methylthiofenyl)-4,5-dihydroisoxazol

Nejprve se do reaktoru vloží 10 g (35,3 mmolů) 4-brom-2-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-3-methylanilinu, 67,3 mg práškové mědi a 58,5 ml dimetyldisulfidu a směs se míchá po dobu jedné hodiny. Za teploty 50 °C se přidá 9,05 g 40,4% vodného roztoku dusitanu sodného. Za teploty 63-65 °C se odměří 6,96 g 25% kyseliny sírové a směs se míchá za teploty 65 °C po dobu 3 hodin. Za teploty 20-25 °C se přidá 15 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a směs se míchá po dobu jedné hodiny. Přidá se 15 ml vody a fáze se potom

separují. Promývání se opakuje dvakrát. Organická fáze se koncentruje, čímž se získá 6,7 g hnědé pevné látky (výtěžek: 58%).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

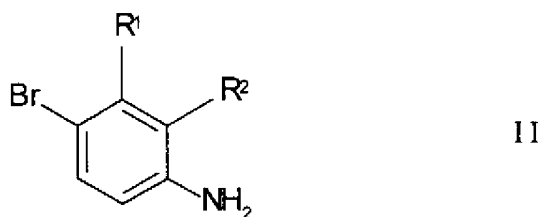
1. Způsob přípravy 4-thioalkylbrombenzenových derivátů
obecného vzorce I



ve kterém:

- R¹ je C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-halogenalkyl, C₁-C₆-alkoxy,
C₁-C₆-halogenalkoxy, C₃-C₈-cykloalkyl, halogen,
R² je C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₃-C₈-cykloalkyl,
C₂-C₆-alkenyl, kyano nebo heterocyklický zbytek,
R³ je C₁-C₆-alkyl;

vyznačující se tím, že zahrnuje reakci sloučeniny
obecného vzorce II,



ve kterém R¹ a R² jsou jako bylo definováno výše, s
dialkyldisulfidem obecného vzorce III



III

v přítomnosti dusitanu a katalyzátoru ve vhodném rozpouštědle.

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že použitý katalyzátor je prášková měď.
3. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že prášková měď se odstraní z reakčního roztoku přidáním kyseliny.
4. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 to 3, **vyznačující se tím**, že použité rozpouštědlo je dialkyldisulfid obecného vzorce III.
5. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 - 4, **vyznačující se tím**, že reakce se provádí za teplot od 30 do 100 °C.
6. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 - 5, **vyznačující se tím**, že reakce se provádí v přítomnosti dusitanu sodného a kyseliny sírové.
7. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1-5, **vyznačující se tím**, že reakce se provádí v přítomnosti C₁-C₆-alkyldusitanu.
8. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 - 7, **vyznačující se tím**, že R¹ je C₁-C₆-alkyl.

9. Způsob podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že R^1 je methyl nebo ethyl.
10. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 - 9, **vyznačující se tím**, že R^2 je heterocyklický kruh.
11. Způsob podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že R^2 je isoxazolový, isoxazolinový nebo isoxazolidinový kruh.
12. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 - 11, **vyznačující se tím**, že se jím připraví jedna z následujících sloučenin:

4-methylthio-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-

2-methylbrombenzen

4-methylthio-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-

2-ethylbrombenzen

4-methylthio-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-

2-methoxybrombenzen

4-methylthio-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-

2-ethoxybrombenzen

4-methylthio-3-(3-methyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-

2-methylbrombenzen

4-methylthio-3-(3-methyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-

2-ethylbrombenzen

4-methylthio-3-(3-methyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-

2-methoxybrombenzen

4-methylthio-3-(3-methyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-

2-ethoxybrombenzen

4-methylthio-3-(isoxazol-3-yl)-2-methylbrombenzen

4-methylthio-3-(isoxazol-3-yl)-2-ethylbrombenzen
4-methylthio-3-(isoxazol-3-yl)-2-methoxybrombenzen
4-methylthio-3-(isoxazol-3-yl)-2-ethoxybrombenzen
4-methylthio-3-(5-methylisoxazol-3-yl)-
2-methylbrombenzen
4-methylthio-3-(5-methylisoxazol-3-yl)-
2-ethylbrombenzen
4-methylthio-3-(5-methylisoxazol-3-yl)-
2-methoxybrombenzen
4-methylthio-3-(5-methylisoxazol-3-yl)-
2-ethoxybrombenzen
4-methylthio-3-kyanobrombenzen
4-methylthio-3-kyano-2-methylbrombenzen.

13. Způsob podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že se jím připraví 4-methylthio-3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-2-methylbrombenzen.

Zastupuje:

dr. O. Švorčík