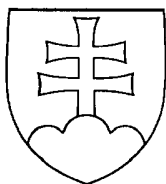


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 05.05.97
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 1178/96
(32) Dátum priority: 09.05.96
(33) Krajina priority: CH
(40) Dátum zverejnenia: 04.02.98
(86) Číslo PCT:

(21) Číslo dokumentu:

566-97

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

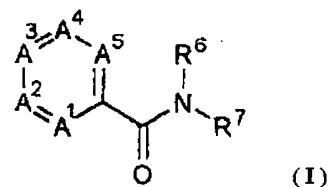
C 07D 213/60
C 07D 239/36
C 07D 251/22

- (71) Prihlasovateľ: LONZA AG, Gampel/Wallis (Dir.:Basel), CH;
(72) Pôvodca vynálezu: Roduit Jean-Paul, Dr., Grône (Kanton Wallis), CH;
Kalbermatten Georges, Ausserberg (Kanton Wallis), CH;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Spôsob výroby arylamidov heteroaromatických karboxylových kyselín**

(57) Anotácia:

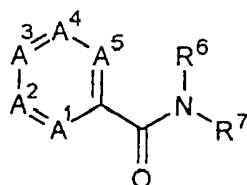
Opisuje sa spôsob výroby arylamidov heteroaromatických karboxylových kyselín vzorca (I), kde je každé Aⁿ dusík alebo CRⁿ (n = 1 – 5), s pravidlom, že aspoň jeden člen kruhu je dusík a že nie sú dva atómy bezprostredne spolu spojené; R¹ až R⁵, pokiaľ sú prítomné, sú nezávisle od seba vodík, C₁₋₄-alkyl alebo aryl, pričom jeden zo substituentov R¹ až R⁵ je skupina vzorca –OR, v ktorej R je prípadne substituovaný aromatický alebo heteroaromatický zvyšok; R⁶ je vodík alebo C₁₋₄-alkyl a R⁷ znamená prípadne substituovaný aromatický alebo heteroaromatický zvyšok. Amidy sa získajú zo zodpovedajúcich heteroaromatických halogénzlučenín, zodpovedajúcich aromatických aminov a oxidu uhľnatého v prítomnosti komplexu paládium-fosfín. Zlúčeniny tejto triedy sú dôležité herbicidy.



Spôsob výroby arylamidov heteroaromatických karboxylových kyselín

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka spôsobu výroby arylamidov heteroaromatických karboxylových kyselín premenou heteroaromatických halogénzlučenín s oxidom uhľoňatým a aromatickými amínmi v prítomnosti katalyzátora a zásady. Ďalej sa týka nového halogénpyridínu ako východiskového materiálu na výrobu arylamidov podľa vynálezu. Amidy vyrobené podľa vynálezu majú všeobecný vzorec I



(I).

V ktorom znamenajú

A¹ dusík alebo CR¹,

A² dusík alebo CR²,

A³ dusík alebo CR³,

A⁴ dusík alebo CR⁴,

a A⁵ dusík alebo CR⁵,

s pravidlom, že aspoň jeden člen kruhu A¹ až A⁵ znamená dusík a že nie sú dva atómy dusíka bezprostredne spolu spojené;

R¹ až R⁵, pokiaľ sú prítomné, nezávisle na sebe znamenajú vodík, C₁₋₄-alkyl alebo aryl, pričom však jeden zo substituentov R¹ až R⁵ je skupina vzorca —OR, v ktorej R je prípadne substituovaný aromatický alebo heterocyklický zvyšok;

R⁶ vodík alebo C₁₋₄-alkyl

a R⁷ prípadne substituovaný aromatický alebo heteroaromatický zvyšok.

Sem patria najmä arylamidy pyridín-, pyrimidín-, pyrazín- a 1,3,5-triazín-karboxylových kyselín.

Doterajší stav techniky

Rad zlúčenín tejto štruktúry, najmä také, v ktorých jeden zo substituentov R^1 až R^5 je aryloxyskupina (-OR) v susedstve k atómu dusíka kruhu, sú dôležité herbicídy (WO-A 94/27974, EP-A 0 053 011, EP-A 0 447 004).

Syntéza týchto známych zlúčenín vychádza zvyčajne zo zodpovedajúcich karboxylových kyselín alebo derivátov karboxylových kyselín (chloridy kyselín, estery, nitrily). Tie sú však často ťažko prístupné a preto drahé.

Úlohou predloženého vynálezu teda bolo poskytnúť alternatívny spôsob, ktorý vychádza z ľahko dostupných eduktov.

Podstata vynálezu

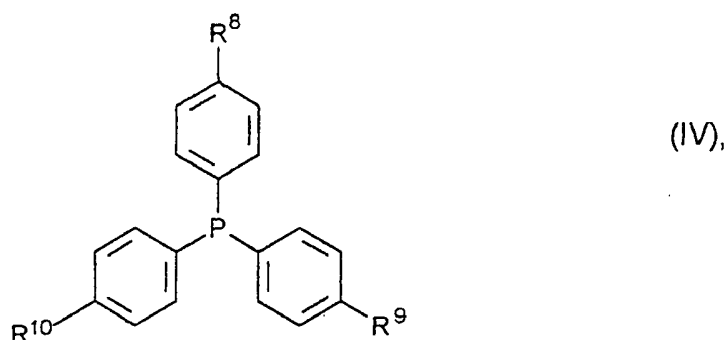
Úloha sa podľa vynálezu rieši spôsobom podľa patentového nároku 1. Zistilo sa, že halogénzlúčeniny všeobecného vzorca II



kde A^1 až A^5 majú hore uvedený význam a X znamená chlór, bróm alebo jód, reagujú s oxidom uhoľnatým a primárnym alebo sekundárnym amínom všeobecného vzorca III



kde R^6 a R^7 majú hore uvedený význam, v prítomnosti zásady v dobrom až takmer kvantitatívnom výtlačku priamo na požadované produkty (I), keď je ako katalyzátor prítomný komplex paládia s trifenyfosfínom všeobecného vzorca IV



v ktorom

R^8 až R^{10} znamenajú nezávisle na sebe C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy alebo fluór.

Ako dôležitá sa tu ukázala prítomnosť substituentov R^8 až R^{10} v polohe 4 (para-poloha) fenylovej skupiny. Zodpovedajúce orto- a meta-substituované zlúčeniny poskytujú rovnako ako nesubstituovaný tifenylfosfín výrazne horšie výťažky alebo neposkytujú vôbec žiadny produkt.

Pod pojmom C_{1-4} -alkyl sa tu a v nasledujúcom rozumejú všetky lineárne alebo rozvetvené primárne, sekundárne alebo terciálne alkylové skupiny s až 4 atómami uhlíka. Pod pojmom aromatické alebo heteroaromatické zvyšky sa tu a v nasledujúcom rozumejú najmä monocyklické alebo polycyklické systémy, ako napríklad fenylyl, naftyl, bifenylyl, antracenylyl, furylyl, pyrolylyl, pyrazolylyl, tiofenyl, pyridyl, indolylyl alebo chinolinylyl. Tie môžu niesť jeden alebo viacej rovnakých alebo rozdielnych substituentov, napríklad nízke alkylové skupiny ako metyl, halogenované alkylové skupiny ako trifluórmetyl, nízke alkoxy skupiny ako metoxy, alebo nízke alkyltio- (alkánsulfanyl-) alebo alkánsulfonylskupiny ako metyltio alebo etansulfonyl. Pod pojmom substituovaný fenylyl sa rozumejú najmä skupiny ako (p-)fluorfenyl, (p-)metoxyfenyl, (p-)tolyl alebo (p)-trifluormetylfenyl.

Halogénzlučeniny (II), ktoré slúžia ako východiskový materiál sú buď známe zlúčeniny alebo sa môžu analogicky k známym zlúčeninám vyrobiť. Mnoho takýchto zlúčenín sa uvádza napríklad v US-A 4 254 125 a v EP-A 0 001 187. Zlúčenina 2-chlór-6-[1-metyl-3-(trifluormetyl)pyrazol-5-yloxy]pyridín je nová a tiež predmetom predloženého vynálezu.

Výhodne sa hodí spôsob výroby podľa vynálezu takých amidov (I), v ktorých je A^2 dusík a s ostávajúcimi členmi kruhu tvorí pyridínový kruh.

Zvyčajne výhodné sú pritom také amidy (I), v ktorých R^1 je skupina vzorca —OR, pričom R má hore uvedený význam.

Rovnako výhodné sú také amidy (I), v ktorých A^1 je dusík a tvorí so zostávajúcimi členmi kruhu pyridínový kruh,

také, v ktorých A^1 a A^5 sú dusík a tvoria so zostávajúcimi členmi kruhu pyrimidínový kruh,

také, v ktorých A^1 a A^4 sú dusík a tvoria so zostávajúcimi členmi kruhu pyrazínový kruh,

rovnako také, v ktorých A^1 , A^3 a A^5 sú dusík a tvoria so zostávajúcimi členmi kruhu 1,3,5-triazínový kruh.

Medzi štyrmi posledne menovanými triedami sú opäť tie amidy obzvlášť výhodné, v ktorých R^2 je skupina vzorca —OR, pričom R má hore uvedený význam.

Medzi amidmi (I), sú mimo toho výhodné tie, v ktorých je R prípadne substituovaná fenylová skupina. To platí najmä pre predtým menované amidy s pyridínovým, pyrimidínovým, pyrazínovým alebo 1,3,5-triazínovým kruhom, v ktorých R^1 alebo R^2 je skupina vzorca —OR.

Rovnako výhodné sú také amidy, v ktorých R^6 je vodík a R^7 je prípadne substituovaná fenylová skupina.

Ako halogénzlučeniny (II) sú výhodné zlučeniny chlóru ($X = Cl$).

Obzvlášť výhodné trifenylofosfíny (IV) sú také, v ktorých R^8 až R^{10} sú rovnaké a sú C_{1-4} -alkoxyskupiny.

Celkom obzvlášť výhodný je trifenylofosfín, kde R^8 až R^{10} sú metoxyskupiny.

Katalyticky účinný komplex paládium-fosfín sa výhodne tvorí *in situ* tak, že sa paládium v jemne rozdelenej elementárnej forme (napr. paládium na aktívnom uhlí), soľ Pd(II) (napr. chlorid alebo acetát) alebo vhodný komplex Pd(II) (napr. dichlóro-bis(trifenylofosfín)paladnatý komplex) nechá reagovať s fosfínom. Obzvlášť výhodne je ako zdroj paládia paládium(II)acetát. Paládium sa výhodne použije v množstve od 0,02 do 0,2 mol % Pd(II) alebo 0,5 až 2 mol % Pd(0) (ako

Pd/C), zakaždým vzťahované na halogénzlúčeninu (II). Fosfín sa výhodne použije v prebytku (vzťahované na Pd), výhodne v množstve od 0,2 do 5 mol %, taktiež vzťahované na halogénzlúčeninu (II).

Ako rozpúšťadlá sa môžu použiť ako relatívne nepolárne, ako napríklad toluén alebo xylén, tak aj polárne ako napríklad acetonitril, tetrahydrofuran, N,N-dimetylacetamid.

Ako zásada sa výhodne použije relatívne slabá zásada. Táto zásada nemusí byť rozpustná v použitom rozpúšťadle. Vhodné sú napríklad uhličitan ako uhličitan sodný alebo uhličitan draselný, octany ako octan sodný. Obzvlášť dobré výsledky sa dosiahli s posledne menovanou zásadou.

Reakčná teplota je výhodne od 80 do 250 °C.

Tlak oxidu uhoľnatého je výhodne od 0,1 do 5 MPa.

Halogénzlúčeniny (II), sa výhodne vyrábajú tak, že sa nechá reagovať dihalogenid všeobecného vzorca V



kde X je chlór, bróm alebo jód a A¹ až A⁵ majú hore uvedený význam, s pravidlom, že jeden zo zvyškov R¹ až R⁵ je na atóme uhlíka susediacom s atómom dusíka kruhu Z, pričom Z znamená chlór, bróm alebo jód a zostávajúce R¹ až R⁵, pokiaľ sú prítomné, majú v nároku 1 uvedený význam, s aromatickou alebo heteroaromatickou hydroxyzlúčeninou všeobecného vzorca VI

R-OH

(VI),

kde R má v nároku 1 uvedený význam.

Nasledujúce príklady objasňujú uskutočnenie spôsobu podľa vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

2-chlór-6-[3-trifluórmetyl]fenoxy]pyridín

V 420 ml N,N-dimetylacetamidu sa suspendovalo 17,45 g (690 mmol) hydridu sodného (95 %). Pri teplote 15 °C sa v priebehu 2 hod. prikvapkalo 106,7 g (658 mmol) 3-(trifluórmetyl)fenolu. Takto získaný fenolátový roztok sa počas 2,5 hod. pod dusíkom kvapkal k roztoku zahriatom na 90 °C 162,4 g (1,097 mol) 2,6-dichlórpyridínu v 330 ml N,N-dimetylacetamidu. Po ďalších 3 hod. reakčnej doby sa zmes ochladila na teplotu miestnosti, vyzrážaný chlorid sodný sa odfiltroval a filtrát sa zahustil. Zvyšok sa dal do toluénu a 0,1 N kyseliny chlorovodíkovej, organická fáza sa premyla nasýteným roztokom chloridu sodného a zahustila. Olejový zvyšok (ca. 200 g) sa destiloval vo vákuu.

Výtťažok: 151,5 g (84 %) bezfarebný olej, obsah (GC) 99,8 %.

$$n_D^{20} = 1,5267$$

MS; m/z: 273/275; 238; 39

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6,84$ (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,07 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H);
7,35 (m, 1H); 7,42 (m, 1H); 7,45-7,52 (m, 2H);
7,65 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 109,88(\text{CH})$; $118,16(\text{CH})$; $119,24(\text{CH})$; $121,67(\text{CH})$;
 $123,74(\text{CF}_3)$; $124,50(\text{CH})$; $130,24(\text{CH})$; $132,21(\text{CCF}_3)$;
 $141,77(\text{CH})$; $149,12(\text{C})$; $153,89(\text{C})$; $162,28(\text{C})$.

Príklad 2

3-chlór-2-[3-(trifluórmetyl)fenoxy]pyridín

7,68 g disperzie hydroxidu sodného (ca. 50 % v minerálnom oleji) sa pod dusíkom premylo pentánom, potom sa pridalo 100 ml N,N-dimetylformamidu. Pri teplote miestnosti sa v priebehu 30 min. prikvapalo 21,92 g (135 mmol) 3-(trifluórmetyl)fenolu. Takto získaný roztok fenolátu sa kvapkal v priebehu 2 hod. pod dusíkom k roztoku zahriatom na $120\text{ }^\circ\text{C}$ 20,1 g (136 mmol) 2,3-dichlórpyridínu v 80 ml N,N-dimetylformamidu. Po 3 hod. reakčnej dobe sa zmes ochladila na teplotu miestnosti, vyzrážaný chlorid sodný sa odfiltraval a filtrát sa zahustil. Zvyšok sa extrahoval toluénom a 0,1 N kyselinou chlorovodíkovou, organická fáza sa premyla nasýteným roztokom chloridu sodného a zahustila. Olejový zvyšok sa destiloval vo vákuu.

Výtťažok: 24,75 g (67 %) bezfarebný olej, obsah /GC) 99,7 %.

Tv. $1,8\text{ kPa} = 145\text{—}148\text{ }^\circ\text{C}$

$n_D^{20} = 1,5282$

MS; m/z: 273/275

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 6,99$ (m, 1H); $7,36$ (d, 1H); $7,45\text{--}7,53$ (m, 3H);
 $7,77$ (d, 1H);, $8,02$ (d, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 118,66$ (CH); $119,44$ (C); $119,98$ (CH); $121,75$ (CH);
 $123,78$ (CF_3); $124,94$ (CH); $130,13$ (CH);
 $132,16$ (CCF_3); $139,65$ (CH); $145,20$ (CH); $153,88$ (C);
 $158,51$ (C).

Príklad 3

N-(4-fluorfenyl)-6-[3-(trifluormetyl)fenoxy]pyridín-2-karboxamid

Do autoklávu sa dalo pri teplote miestnosti 10,26 g (37,5 mmol) 2-chlór-6-[3-trifluormetyl)fenoxy]pyridínu (obsah 99,5 %, pripravený podľa príkladu 1), 6,25 g (56,2 mmol) 4-fluoranilínu, 4,37 g (41,3 mmol) uhličitanu sodného, 26,3 mg (37,5 μ mol) dichloro-bis(trifenylfosfín)paladnatý komplex a 0,4 g (1,125 mmol) tris(4-metoxifynyl)fosfínu (IV, $R^8 = R^9 = R^{10} =$ metoxy v 37,5 ml xylénu. Autokláv sa premyl inertným plynom, potom sa natlakoval 0,5 MPa oxidom uhoľnatým a zahrial na 150 °C. Tlak CO sa zvýšil na 1,8 MPa a zmes sa miešala 21 hod. pri 150 °C. Po ochladení na teplotu miestnosti a uvoľnení tlaku sa reakčná zmes zmiešala po 50 ml xylénu a vody a filtrovala. Vodná fáza sa extrahovala s 25 ml xylénu a spojené organické fázy sa premyli 30 ml vody. V xylénovej fáze sa pomocou GC sa nezistil ani nepremený edukt ani vedľajšie produkty. Po oddestilovaní rozpúšťadla sa surový produkt (15,83 g) získal ako žltá pevná látka.

Na čistenie sa surový produkt prekryštalizoval z metylcyklohexanu.

Výtťažok: 12,13 g (86 %) mierne béžovej pevnej látky

T. t.: 103—104,5 °C

MS: m/z: 376 (M^+), 238

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 6,99-7,04 (m, 2H); 7,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H);
7,40 (m, 1H); 7,46-7,51 (m, 2H); 7,55-7,63 (m, 3H);
7,93 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 8,03 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H);
9,24 (br. m, 1H).

Príklad 4

N-(4-fluorfenyl)-6-[3-(trifluormetyl)fenoxy]pyridín-2-karboxamid

Postupovalo sa ako v príklade 3, avšak miesto dichlorobis-(tri-fenylfosfín)paladnatého komplexu sa použilo rovnaké molárne množstvo paládium(II)acetátu. Tlak CO bol 1,9 MPa.

Získalo sa 15,77 g surového produktu a po prekryštalizovaní 11,82 g (83,8 %) bezfarebnej pevnej látky.

T. t.: 104—105 °C.

Príklad 5

N-(4-fluorfenyl)-6-[3-(trifluormetyl)fenoxy]pyridín-2-karboxamid

Postupovalo sa ako v príklade 3, avšak miesto tris(4-metoxifenyl)fosfínu sa použilo rovnaké molárne množstvo tris(4-metylfenyl)fosfínu (IV, $R^8 = R^9 = R^{10} = \text{metyl}$). Tlak CO bol 2,0 MPa, reakčná doba 21 hod. Pomocou GC sa stanovilo zloženie rozpustených produktov v xylénovej fáze. Zistilo sa 94,1 % titulnej zlúčeniny a 5,9 % eduktu.

Príklad 6

N-(4-fluorfenyl)-6-[3-(trifluormetyl)fenoxy]pyridín-2-karboxamid

Postupovalo sa ako v príklade 3, avšak miesto tris(4-metoxifenyl)fosfínu sa použilo rovnaké molárne množstvo tris(4-fluorfenyl)fosfínu (IV, $R^8 = R^9 = R^{10} = \text{fluór}$). Tlak CO bol 1,9 MPa, reakčná doba 21 hod. Pomocou GC sa stanovilo zloženie rozpustených produktov v xylénovej fáze. Zistilo sa 90,8 % titulnej zlúčeniny a 9,2 % eduktu.

Príklad 7

2-chlór-6-[1-metyl-3-(trifluormetyl)pyrazol-5-yloxy]pyridín

V 25 ml N,N-dimetylacetamidu sa suspendovalo 1,8 g (71 mmol) hydridu sodného (95 %). Pri teplote 22 °C sa v priebehu 1 hod. prikvapkal roztok 12,46 g (67 mmol) 1-metyl-5-hydroxy-3-(trifluormetyl)pyrazolu (*J. Heterocycl. Chem.* 1990, 27, 243) v 40 ml N,N-dimetylacetamidu. Takto získaný roztok sa v priebehu 3 hod. pod dusíkom kvapkal k roztoku zahriatom na 135 °C 18,5 g (125 mmol) 2,6-dichlórpyridínu v 37,5 ml N,N-dimetylacetamidu. Po ďalších 5 hod. reakčnej doby sa zmes ochladila na teplotu miestnosti, vyzrážaný chlorid sodný sa odfiltroval a filtrát sa zahustil. Zvyšok sa dal do toluénu a vody, organická fáza sa premyla nasýteným roztokom chloridu sodného a zahustila. Pevný zvyšok sa destiloval vo vákuu. Titulná zlúčenina destiluje pri 175 °C za 2,5 kPa. Získalo sa tak 12,5 g surového produktu ako žltá pevná látka (96 % čistota, GC). Pre čistenie sa prekryštalizoval z diizopropyléteru.

Výtťažok: 11,55 g (62 %) bezfarebné kryštaly, obsah (GC) 99,9 %.

T. t.: 56—58 °C.

MS; *m/z*: 277/279

¹H NMR (CDCl₃): δ = 3,80 (s, 3H); 6,40 (s, 1H); 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H);
7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,74 (t, J = 8,2 Hz, 1H).

Príklad 8

N-(4-fluorfenyl)-6-[1-metyl-3-(trifluormetyl)pyrazol-5-yloxy]pyridín-2-karboxamid

Postupovalo sa ako v príklade 4. Z 3,47 g (12,5 mmol) 2-chlór-6-[1-metyl-3-(trifluormetyl)pyrazol-5-yloxy]pyridínu, 2,08 g (18,7 mmol) 4-fluoranilínu, 1,46 g (13,8 mmol) uhličitanu sodného, 5,6 mg (25 μmol) paládium(II)acetátu a 0,13 g (375 μmol) tris(4-metoxifenyl)fosfínu v 12,5 ml xylénu sa po 21 hod. pri 150 °C

pod tlakom CO 1,9 MPa (GC: úplná premena) získalo 4,92 g surového produktu ako svetložitá pevná látka).

Na čistenie sa prekryštalizovalo z metylcyklohexánu.

Výtazok: 3,97 g (84,4 %) mierne béžové kryštaly

T. t.: 138—139 °C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3,85$ (s, 3H); 6,41 (s, 1H); 7,06 (m, 2H);

7,29 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,59 (m, 2H);

8,05 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H); 8,14 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H);

9,28 (bs, 1H).

Porovnávací príklad 1

Postupovalo sa ako v príklade 3, s tým rozdielom, že sa miesto tris-(4-metoxyfenyl)fosfínu použilo rovnaké molárne množstvo trifenyľfosfínu. Po reakčnej dobe 15,5 hod. pri tlaku CO 1,5 MPa sa pomocou GC stanovilo zloženie rozpustených produktov v xylénovej fáze. Zistilo sa 43,2 % požadovaného produktu, avšak 56,8 % nepremeného eduktu.

Porovnávací príklad 2

Postupovalo sa ako v príklade 3, avšak namiesto tris-(4-metoxyfenyl)fosfínu sa použilo rovnaké molárne množstvo tri-n-butyľfosfínu. Po reakčnej dobe 15 hod. pri tlaku CO 1,4 MPa sa pomocou GC stanovilo zloženie rozpustených produktov v xylénovej fáze. Zistili sa len stopy (0,4 %) požadovaného produktu, avšak 96,8 % nepremeného eduktu.

Porovnávací príklad 3

Postupovalo sa ako v príklade 3, avšak namiesto tris-(4-metoxyfenyl)fosfínu sa použilo rovnaké molárne množstvo tris(3-metoxyfenyl)fosfínu. Po reakčnej dobe 21 hod. pri tlaku CO 1,9 MPa sa pomocou GC stanovilo zloženie rozpustených

produktov v xylénovej fáze. Zistilo sa len 53,3 % požadovaného produktu, avšak 46,7 % nepremeného eduktu.

Porovnávací príklad 4

Postupovalo sa ako v príklade 3, avšak namiesto tris-(4-metoxifenyl)fosfínu sa použilo rovnaké molárne množstvo tris(2-metoxifenyl)fosfínu. Po reakčnej dobe 21 hod. pri tlaku CO 1,9 MPa sa pomocou GC stanovilo zloženie rozpustených produktov v xylénovej fáze. Zistil sa iba nepremený edukt, avšak žiadne produkty.

Porovnávací príklad 5

Postupovalo sa ako v príklade 3, avšak namiesto tris-(4-metoxifenyl)fosfínu sa použilo rovnaké molárne množstvo tris(4-chlórfenyl)fosfínu. Po reakčnej dobe 21 hod. pri tlaku CO 2,0 MPa sa pomocou GC stanovilo zloženie rozpustených produktov v xylénovej fáze. Zistilo sa iba 26,3 % požadovaného produktu, avšak 73,7 % nepremeného eduktu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob výroby amidov všeobecného vzorca I



v ktorom je

A¹ dusík alebo CR¹,

A² dusík alebo CR²,

A³ dusík alebo CR³,

A⁴ dusík alebo CR⁴,

a A⁵ dusík alebo CR⁵;

s pravidlom, že aspoň jeden člen kruhu A¹ až A⁵ znamená dusík a že nie sú dva atómy dusíka bezprostredne spolu spojené;

R¹ až R⁵, pokiaľ sú prítomné, sú nezávisle na sebe vodík, C₁₋₄-alkyl alebo aryl, pričom jeden zo substituentov R¹ až R⁵ je skupina vzorca —OR, v ktorej R je prípadne substituovaný aromatický alebo heteroaromatický zvyšok,

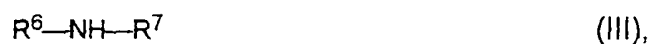
R⁶ je vodík alebo C₁₋₄-alkyl

a R⁷ je prípadne substituovaný aromatický alebo heteroaromatický zvyšok,

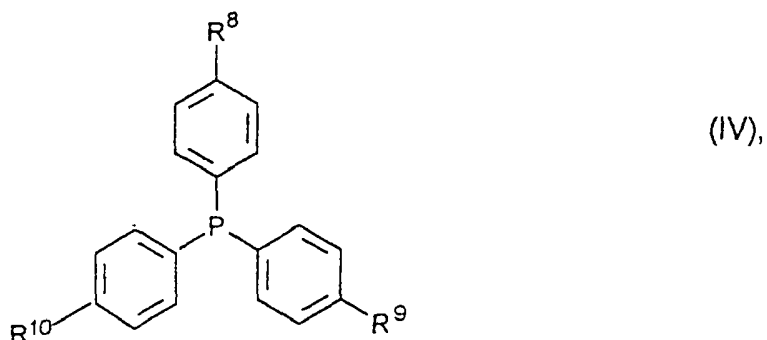
v z n a č u j ú c i s a t ý m, že halogénzlučenina všeobecného vzorca II



kde A¹ až A⁵ majú hore uvedený význam a X je chlór, bróm alebo jód, reaguje s oxidom uhľoňatým a amínom všeobecného vzorca III



kde R^6 a R^7 majú hore uvedený význam, v prítomnosti komplexu paládia s trifenyfosfínom všeobecného vzorca IV

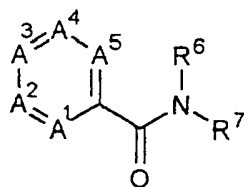


kde

R^8 až R^{10} znamenajú nezávisle na sebe C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy alebo fluór,
a zásada.

2. Spôsob podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že A^2 je dusík a súčasť pyridínového kruhu.
3. Spôsob podľa nároku 2, vyznačujúci sa tým, že R^1 je skupina vzorca $-OR$, pričom R má význam uvedený v nároku 1.
4. Spôsob podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že A^1 je dusík a súčasť pyridínového kruhu.
5. Spôsob podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že A^1 a A^5 sú dusík a súčasť pyrimidínového kruhu.

6. Spôsob podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že A¹ a A⁴ sú dusík a súčasť pyrazínového kruhu.
7. Spôsob podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že A¹, A³ a A⁵ sú dusík.
8. Spôsob podľa nároku 4, 5, 6 alebo 7 vyznačujúci sa tým, že R² je skupina vzorca —OR, pričom R má význam uvedený v nároku 1.
9. Spôsob podľa nároku 3 alebo 8 vyznačujúci sa tým, že R je prípadne substituovaná fenylová skupina.
10. Spôsob podľa jedného z nárokov 1 až 9 vyznačujúci sa tým, že R⁶ je vodík a R⁷ je prípadne substituovaná fenylová skupina.
11. Spôsob podľa jedného z nárokov 1 až 10 vyznačujúci sa tým, že X je chlór.
12. Spôsob podľa jedného z nárokov 1 až 11 vyznačujúci sa tým, že R⁸ až R¹⁰ sú rovnaké a znamenajú C₁₋₄-alkoxyskupiny.
13. Spôsob podľa nároku 12, vyznačujúci sa tým, že R⁸ až R¹⁰ sú metoxyskupiny.
14. Spôsob výroby amidov všeobecného vzorca I



(I)

kde

A^1 až A^5 , R^6 a R^7 majú uvedený význam v nároku 1, v y z n a č u j ú -
c i s a t ý m, že sa v prvom stupni nechá reagovať dihalogenid
všeobecného vzorca V



kde A^1 až A^5 majú hore uvedený význam, X je chlór, bróm alebo jód,
jeden zo zvyškov R^1 až R^5 na atóme uhlíka susediacom s atómom dusíka
kruhu je Z, pričom Z znamená chlór, bróm alebo jód a zostávajúce R^1 až
 R^5 , pokiaľ sú prítomné, majú význam uvedený v nároku 1, s aromatickou
alebo heteroaromatickou hydroxylúčeninou všeobecného vzorca VI,



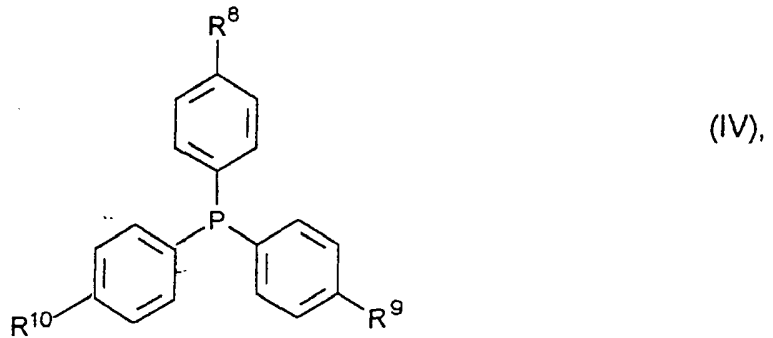
kde R má význam uvedený v nároku 1, za vzniku (hetero)-
aryloxyhalogénzlúčeniny všeobecného vzorca II'



kde A^1 až A^5 , R a X majú hore uvedený význam,
a v druhom stupni sa nechá reagovať s oxidom uhoľnatým a amínom
všeobecného vzorca III



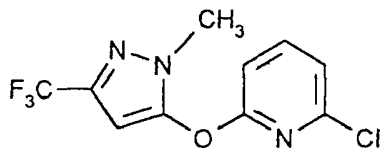
kde R^6 a R^7 majú hore uvedený význam, v prítomnosti komplexu paládia s trifenylofosfínom všeobecného vzorca IV



kde

R^8 až R^{10} nezávisle na sebe znamenajú C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy alebo fluór, a zásada.

15. 2-Chlór-6-[1-metyl-3-(trifluormetyl)pyrazol-5-yloxy]pyridín vzorca



ako medziprodukt v spôsobe podľa nároku 14.