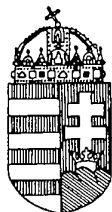


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

208 527 B

- (21) A bejelentés száma: 819/92
(22) A bejelentés napja: 1991. 07. 16.
(30) Elsőbbségi adatok:
187 163/90 1990. 07. 17. JP
187 164/90 1990. 07. 17. JP
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/JP 91/00950
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 92/01671

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 209/48
C 07 D 231/56
A 01 N 43/38
A 01 N 43/56

- (40) A közzététel napja: 1993. 04. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 1993. 11. 29. SZKV 93/11

(72) Feltalálók:

Hirai, Kenji, Kanagawa (JP)
Yamashita, Mitsuo, Kanagawa (JP)
Tateno, Tomoko, Kanagawa (JP)
Ejiri, Emiko, Kanagawa (JP)
Harasawa, Kikuko, Kanagawa (JP)
Onji, Yuichi, Chiba (JP)
Ugai, Sadayuki, Shizuoka (JP)
Nagato, Shoin, Saitama (JP)

(73) Szabadalmazók:

Sagami Chemical Research Center, Tokió (JP)
Kaken Pharmaceutical Co. Ltd., Tokió (JP)

(74) Képvisező:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54) Heterociklusos csoporttal szubsztituált benzolszármazékokat tartalmazó herbicid készítmények és eljárás a hatóanyagok előállítására

(57) KIVONAT

A heterociklusos gyűrűvel szubsztituált (I) általános képletű benzolszármazékok – a képletben

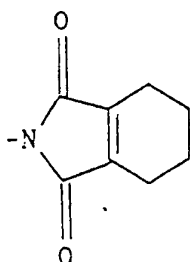
R jelentése adott esetben 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 3–8 szénatomos cikloalkilcsoport,

X jelentése halogénatom, és

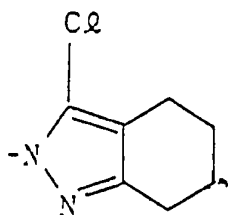
Z jelentése (a) vagy (b) képletű csoport –

herbicid aktivitással rendelkeznek mind szántóföldi, mind rizsföldi gyomok ellen, ugyanakkor a kultúrövényekre jelentősen kisebb herbicid hatást fejtenek ki.

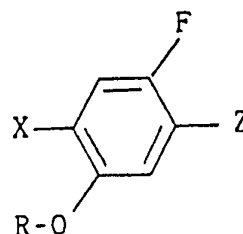
A találmány hatóanyagként a fenti vegyületeket tartalmazó herbicidkészítményekre és a hatóanyagok előállítására szolgáló eljárásra vonatkozik.



(a)



(b)



(I)

A találmány heterociklusos gyűrűvel szubsztituált (I) általános képletű benzolszarmazékok – a képletben

R jelentése adott esetben 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 3–8 szénatomos cikloalkilcsoport,

X jelentése halogénatom, és

Z jelentése (a) vagy (b) képletű csoport –

előállítására szolgáló eljárásra, és hatóanyagként a fenti vegyületeket tartalmazó herbicidkészítményekre vonatkozik. Közelebbről a találmány szerinti eljárás N-(szubsztituált fenil)-3,4,5,6-tetrahydro-ftálimid-származékok és N-(szubsztituált fenil)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-származék előállítására vonatkozik, amelyek jellemzője, hogy a nitrogénatomhoz kapcsolódó fenilgyűrűn 5-ös helyzetben egy cikloalkil-oxi-csoportot tartalmaznak.

Herbicid aktivitással rendelkező N-(szubsztituált-fenil)-3,4,5,6-tetrahydro-ftálimid-származékként ezidáig ismeretesek az N-(2-fluor-4-klór-5-izopropoxi-fenil)-3,4,5,6-tetrahydro-ftálimid (63–20 428 számon közzétett japán szabadalmi leírás) és az N-[2-fluor-4-klór-5-(alkil-oxi)-fenil]-3,4,5,6-tetrahydro-ftálimidek (58–72 563 számú japán közrebocsátási irat), de olyan vegyületek nem ismertek, amelyek a nitrogénatomon lévő fenilgyűrűn 5-ös helyzetben cikloalkil-oxi-csoportot tartalmaznak. A 63–68 562, 63–68 563 és 63–280 060 számú japán közrebocsátási iratokban például olyan vegyületeket ismertettek, amelyek annyiban különböznek a találmány szerinti eljárással előállított vegyületektől, hogy a tetrahydro-ftálimid-maradékban metilcsoportot tartalmaznak, és a nitrogénatomon lévő fenilcsoport 2,4-dihalogén-5-(cikloalkil-oxi)-csoporttal van szubsztituálva, de nem tartalmaznak részletes példaszertű kitanítást a fenti vegyületek előállítására, sem hatástani példákat azok biológiai aktivitására. Az 55–139 359 számú japán közrebocsátási iratban ismertett vegyületek annyiban különböznek a találmány szerinti eljárással előállított vegyületektől, hogy a fenilgyűrű 2-es helyzetében lévő szubsztituens klóratom, de nem tartalmaznak biológiai hatástani példákat az aktivitás összehasonlítására.

A technika állásában ismertett tetrahydroftálimid-származékok rendelkeznek ugyan herbicid aktivitással, de ezen vegyületek gyakorlatban alkalmazható herbicid szerek hatóanyagaként nem megfelelőek.

Ami a 2N-(szubsztituált fenil)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-származékokat illeti, a 2N-(2-fluor-4-klór-izopropoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol (59–59 666 számú japán közrebocsátási irat) és a 2N-(2,4-diklór-5-metoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol (52–51 365 számú japán közrebocsátási irat) például ismert módon herbicid aktivitással rendelkezik. Azonban ezek a vegyületek sem tekinthetők megfelelőnek a gyakorlatban alkalmazható herbicid szerek hatóanyagaként.

Az új mezőgazdasági szerek kifejlesztésére és vizsgálatára irányuló kutatásokban nagy súlyt fektetnek az új típusú mezőgazdasági szerek kifejlesztésére, amelyekkel az olyan hagyományos mezőgazdasági szerek helyettesíthetők, amelyeket nagy dózisban kell alkal-

mazni a kezelésre, hogy a környezetszennyeződést és a környezetkárosítást kiküszöböljék.

A fenti célokra alapvetően olyan új vegyületeket kell kifejlesztetni, amelyek kiváló hatással rendelkeznek kis dózisokban is. Ezenkívül fontos probléma olyan új vegyületek kifejlesztése is, amelyek csak gyomokkal szemben mutatnak szelektív herbicid aktivitást, viszont kiváló tulajdonságuk, hogy a jelentős haszonnövényekkel szembeni káros hatásuk sokkal kisebb mértékű.

A fenti problémák megoldására irányuló vizsgálataink során azt tapasztaltuk, hogy az (I) általános képletű, heterociklusos gyűrűvel szubsztituált benzolszarmazékok – amelyek képletében

15 R jelentése adott esetben 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 3–8 szénatomos cikloalkilcsoport,

X jelentése halogénatom, és

Z jelentése (a) vagy (b) képletű csoport –,

20 erős herbicid hatás fejtenek ki alacsony dózisu kezelés esetén gyomok ellen, míg a fő haszonnövényekkel szemben jelentősen kisebb mértékű a káros hatásuk.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek kiváló herbicid aktivitást mutatnak alacsony dózisu kezelés során különféle káros gyomok, így kétszikű gyomok, például fehér libatop, taréjfü, selyemmályva és tyúkhúr stb; a fűféle gyomok, például kakaslábű és ecsetpázsit stb. ellen a levélzetre alkalmazva vagy a talajra felvive, és nem mutatnak problémát okozó, káros herbicid hatást a fő kultúrnövényekkel, így a kétszikű kultúrnövények közül például a szójababbal, gyapottal; a fűfélék közül például a kukoricával szemben.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek kiváló hatással rendelkeznek a rizsföldeken előforduló káros gyomok, így fűfélék, például korai vízipalka; kétszikű gyomok, például iszapfü, Indian toothcup, kétéltű látonya; sásféle gyomok, például japán sás, hegyesfü stb. és a Sagittaria pygmaea Miq. stb. ellen alacsony dózisu alkalmazáskor, ugyanakkor a beültetett rizsben okozott herbicid károsodás csak igen enyhe mértékű. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek nagy szelektivitása rizzsel szemben nem teljesen előre megjósolható a szokásos hagyományos tetrahydroftálimid-származékok és tetrahydroindazol-származékok ismeretében, mivel ezek jellegzetes tulajdonsága láthatólag a fenilcsoport 5-ös helyzetébe bevitt cikloalkil-oxi-csoporttal vannak összefüggésben.

Az (I) általános képletű vegyületek és köztitermékek előállítását az alábbiakban ismertetjük.

50 Az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I-1) általános képletű N-(szubsztituált fenil)-3,4,5,6-tetrahydro-ftálimid-származékokat a találmány értelmében egyszerűen úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű anilinszármazékot – a képletben

55 R jelentése adott esetben 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 3–8 szénatomos cikloalkilcsoport, és

X jelentése halogénatom –

60 3,4,5,6-tetrahydro-ftálsavanhidriddel reagáltatunk inert oldószerben. Inert oldószerként például benzolt,

toluolt, xilolt, klór-benzolt, ecetsavat stb. vagy ezek elegyét használhatjuk. A reakció hőmérséklete szobahőmérséklet és 150 °C között változhat, a reakciót előnyösen 50–120 °C közötti hőmérsékleten játszhatjuk le jó hozammal. A reakció befejezése után a kívánt vegyületet szokásos kezelésekkel könnyen izolálhatjuk, majd alkohol típusú oldószerből, például metanolból stb. átkristályosítva tiszta formában elválaszthatjuk.

A (II) általános képletű anilinszármazékokat, mint köztiterméket például az alábbi 1. és 2. reakcióvázlat szerinti eljárásokkal állíthatjuk elő. A reakcióvázlatok képleteiben

R és X jelentése a fent megadott,

R¹ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport,

R² jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, 3–4 szénatomos allilcsoport vagy 7–8 szénatomos aralkilcsoport és

Y jelentése klóratom, brómatom, jódatom, metil-szulfonil-oxi-csoport vagy p-tolil-szulfonil-oxi-csoport.

Az 1. reakcióvázlat szerinti eljárásban egy (III) általános képletű anilint reagáltatunk klór-formiát-észterrel egy bázis, például kálium-karbonát, nátrium-karbonát, magnézium-oxid stb. jelenlétében, oldószerben, például acetonitrilben, acetonban, N,N-dimetil-formamidban stb. A reakció termékeként (IV) általános képletű karbamátszármazékot kapunk. Ezután a (IV) általános képletű karbamátszármazékot (V) általános képletű fenolszármazékká alakítjuk a karbamátcsoporthoz szelektív hidrolízisével, protikus oldószerben bázissal, például nátrium-hidroxiddal vagy kálium-karbonáttal végzett kezeléssel. Az így kapott (V) általános képletű fenol-származékot egy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk bázis, például kálium-karbonát, nátrium-karbonát, magnézium-oxid stb. jelenlétében, ezzel a fenilgyűrű 5-ös helyzetébe bevisszük a cikloalkil-oxi-csoportot. A reakciót előnyösen megfelelő oldószerben hajtjuk végre, oldószerként például acetonitrilt, acetont, metanolt, etanolt, N,N-dimetil-formamidot stb. használhatunk. Az így kapott (VII) általános képletű karbamátszármazékot ezután megfelelő (II) általános képletű anilinszármazékká alakítjuk a karbamát-észter nátrium-hidroxid vizes oldatával végzett hidrolízisével, vagy abban az esetben, ha a (VII) általános képletben R² jelentése például benzilcsoport, katalitikus hidrogenolízissel, szénhordozós palládium-katalizátor alkalmazása mellett.

A kiindulási anyagként alkalmazott (III) általános képletű anilinszármazék a 62–174065 számú japán közrebocsátási iratban ismertek és a referenciapéldákban ismertetett eljárásokkal állíthatók elő. A (VI) általános képletű vegyületek kereskedelmi forgalomban kaphatók vagy kereskedelmi forgalomban lévő vegyületekből egyszerű módon előállíthatók.

A 2. reakcióvázlat szerinti eljárásban a (VIII) általános képletű nitro-fenol-származékot – amelyet az 1–61099 számon közzétett japán szabadalmi leírásban ismertetnek – egy (VI) általános képletű vegyülettel bázis, például kálium-karbonát, nátrium-karbonát, magnézium-oxid, nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, nátrium-hidrid, nátrium-metoxid stb. jelenlétében reagáltatva (IX) általá-

nos képletű nitro-benzol-származékká alakítjuk, majd a kapott nitro-benzol-származékot az aromás nitrovegyületek aminoszármazékokká való redukálására szokásosan alkalmazott eljárással (II) általános képletű anilinszármazékká alakítjuk, a redukálást nátrium-szulfittal, redukáló vassal, cinkporral vagy katalikus redukálással végezzük platina-oxid vagy szénhordozós palládium-katalizátor alkalmazásával.

A találmány szerinti N-(szubsztituált fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-ftálimid-származékokat úgy is előállíthatjuk, hogy egy (X) általános képletű fenolszármazékot – a képletben X jelentése a fent megadott – egy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk. A reakciót előnyösen oldószerben, például acetonitrilben, N,N-dimetil-formamidban, acetonban, metanolban stb. játszhatjuk le egy bázis, például kálium-karbonát, nátrium-karbonát, magnézium-oxid, nátrium-metoxid stb. jelenlétében.

A fenti reakcióban kiindulási anyagként alkalmazott (X) általános képletű fenolszármazékokat az 58–83672 számú japán közrebocsátási iratban ismertetik és a 3. reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatók elő, a reakcióvázlat képleteiben X és R¹ jelentése a fent megadott.

A 3. reakcióvázlat szerinti eljárásban egy (III) általános képletű anilinszármazékot 3,4,5,6-tetrahidro-ftálsav-anhidriddel reagáltatunk inert oldószerben, például benzolban, toluolban, ecetsavban stb. A reakció termékeként (XI) általános képletű tetrahidro-ftálimid-származékot kapunk. Ezután a fenilgyűrű 5-ös helyzetében lévő karbonátcsoporthoz szelektíven hidrolizáljuk bázis jelenlétében. A reakció eredményeként (X) általános képletű fenolszármazékot kapunk. Bázisként például kálium-karbonátot, kálium-hidroxidot, nátrium-hidroxidot stb. alkalmazhatunk, és a reakciót előnyösen protikus oldószerben, például metanolban, etanolban, vízben stb. játszhatjuk le, szobahőmérséklet és 100 °C közötti hőmérsékleten megfelelő hozamokat kapunk.

Az (I) általános képletű vegyületek másik csoportját képező (I–2) általános képletű 2N-(szubsztituált fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-származékokat például a 4. reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő. A reakcióvázlat képleteiben R és X jelentése a fent megadott, és Y jelentése klóratom, brómatom, jódatom, metil-szulfonil-oxi-csoport vagy p-tolil-szulfonil-oxi-csoport.

A találmány szerinti indazolszármazékokat úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XII) általános képletű indazolinon-származékot klórozószerezrel, például foszfor-oxi-kloriddal, foszfor-pentakloriddal stb. klórozunk. A reakciót szerves oldószerben játszhatjuk le, de előnyösen oldószer nélkül is végbemegy a reakció jó hozammal. A reakció hőmérséklete 100 °C és 200 °C között változhat.

Az (I–2) általános képletű indazolszármazékokat úgy is előállíthatjuk, hogy egy (XIII) általános képletű 3-klór-2N-(2-fluor-4-halogén-5-hidroxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-származékot egy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk megfelelő oldószerben, bázis jelenlétében, szobahőmérsékleten vagy melegítés közben, előnyösen 30 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten. Az oldószer például acetonitril, aceton, tetrahidrofuran, dioxán, dimetil-szulfoxid, N,N-dime-

til-formamid, metanol stb. vagy ezek elegye lehet. Bá-zisként például kálium-karbonátot, nátrium-karbonátot, magnézium-oxidot, nátrium-metoxidot, nátrium-et-oxidot, nátrium-hidridet stb. alkalmazhatunk.

A kiindulási anyagként alkalmazott (XIII) általános képletű indazolszármazékokat például az 59–170 071 vagy a 62–30 761 számú közrebocsátási iratban ismer-tetik.

A (XII) általános képletű indazolonszármazékokat az 5. reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő. A reakcióvázlat képleteiben R, X és Y jelentése a fent megadott és R³ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport.

A fenti eljárás értelmében a (II) általános képletű anilinszármazékot – amelyet az 1. vagy 2. reakció-vázlatban fent ismertetett módon állíthatunk elő – ná-trium-nitrittel reagáltatjuk savas körülmények között, például sósav, kénsav vagy hidrogén-[tetrafluoro-bo-rát(III)] jelenlétében, majd a kapott diazóniumsót redu-kálószerrel, például ón(II)-kloriddal a megfelelő (XIV) általános képletű hidrazinszármazékká redukáljuk. A fenti reakcióban a diazóniumsó előállítására használt acetont, acetonitrilt stb. minden probléma nélkül alkal-mazhatjuk.

A (XIV) általános képletű hidrazinszármazékot (XII) általános képletű 2N-(szubsztituált fenil)-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-indazol-3-on-származékká alakíthatjuk oly módon, hogy egy (XV) általános kép-letű 2-(alkoxi-karbonil)-ciklohexanonnal kondenzációs gyűrűzárási reakciónak vetjük alá. A reakciót elő-nyösen szerves oldószerben, például benzolban, toluol-ban, xilolban, klór-benzolban, ecetsavban stb. játszat-juk le. A reakció hőmérséklete előnyösen az alkalma-zott oldószer és víz azeotrópos hőmérsékleténél maga-sabb, ily módon megfelelő hozamokat biztosíthatunk, és a reakciót előnyösen a víz eltávolítására alkalmas készülékben, például Dean–Stark-féle készülékben ját-szatjuk le. A reakció katalizátor alkalmazása nélkül is megfelelően végbemegy, de előnyösen bázikus vegyü-let, például trietil-amin, piridin stb. jelenlétében ját-szatjuk le, mivel ezek hatékonyan elősegítik a reakció lefolyását.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általá-nos képletű vegyületek példáit az alábbi 1. táblázatban ismertetjük.

1. táblázat
(I) általános képletű vegyületek

Vegyület száma	X	R
Z jelentése (a) általános képletű csoport		
1	F	ciklopropilcsoport
2	F	ciklopentilcsoport
3	F	2-metil-ciklopentil-csoport
4	F	3-metil-ciklopentil-csoport
5	F	ciklohexilcsoport
6	F	2-metil-ciklohexil-csoport
7	F	cikloheptilcsoport

Vegyület száma	X	R
8	F	ciklooktilcsoport
9	Cl	ciklopropilcsoport
10	Cl	ciklopentilcsoport
11	Cl	2-metil-ciklopentil-csoport
12	Cl	3-metil-ciklopentil-csoport
13	Cl	ciklohexilcsoport
14	Cl	2-metil-ciklohexil-csoport
15	Cl	cikloheptilcsoport
16	Cl	ciklooktilcsoport
17	Br	ciklopropilcsoport
18	Br	ciklopentilcsoport
19	Br	2-metil-ciklopentil-csoport
20	Br	3-metil-ciklopentil-csoport
21	Br	ciklohexilcsoport
22	Br	2-metil-ciklohexil-csoport
23	Br	cikloheptilcsoport
24	Br	ciklooktilcsoport
Z jelentése (b) általános képletű csoport		
25	Cl	ciklopropilcsoport
26	Cl	ciklopentilcsoport
27	Cl	2-metil-ciklopentil-csoport
28	Cl	3-metil-ciklopentil-csoport
29	Cl	ciklohexilcsoport
30	Cl	2-metil-ciklohexil-csoport
31	Cl	cikloheptilcsoport
32	Cl	ciklooktilcsoport
33	Cl	2-metil-ciklooktil-csoport
34	F	ciklopropilcsoport
35	F	ciklopentilcsoport
36	F	2-metil-ciklopentil-csoport
37	F	3-metil-ciklopentil-csoport
38	F	ciklohexilcsoport
39	F	2-metil-ciklohexil-csoport
40	F	cikloheptilcsoport
41	F	ciklooktilcsoport
42	F	2-metil-ciklooktil-csoport
43	Br	ciklopropilcsoport
44	Br	ciklopentilcsoport
45	Br	2-metil-ciklopentil-csoport
46	Br	3-metil-ciklopentil-csoport
47	Br	ciklohexilcsoport
48	Br	2-metil-ciklohexil-csoport
49	Br	cikloheptilcsoport

Vegyület száma	X	R
50	Br	ciklooktilcsoport
51	Br	2-metil-ciklooktil-csoport

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek kiváló herbicid aktivitással rendelkeznek.

Az (I) általános képletű vegyületeket megfelelő segédanyagokkal elegyítve alkalmazhatjuk herbicid szerként. Az (I) általános képletű vegyületeket előnyösen különféle készítmények, például nedvesíthető por, emulgeálható koncentrátum, por, granulátum, folyóképes készítmény formájában alkalmazhatjuk, a készítményekben a hatóanyag koncentrációja elérheti a 95 tömeg%-ot. A találmány szerinti herbicidkészítmények előállítására segédanyagként különféle hordozóanyagokat, hígítóanyagokat, oldószereket, felületaktív anyagokat, stabilizátorokat alkalmazhatunk. A hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet tartalmazó herbicid készítményekben segédanyagként alkalmazott oldószerek például víz, különféle alkoholok, ketonok, éterek, alifás és aromás szénhidrogének, halogénezett szénhidrogének, savamidok, észterek, nitrilek lehetnek. Az oldószert tisztán, vagy két vagy több oldószer keverékeként alkalmazhatjuk.

Hígítóanyagként például ásványi porokat, így agyagot, például kaolint és bentonitot, talkumokat, például talkumot és pirofillitet, oxidokat, például diatómaföldet vagy fehér szenet, növényi porokat, például szójalisztet és CMC-t alkalmazhatunk. Felületaktív anyagként például nedvesítőszert, diszpergálószert, emulgeálószert és penetrációt elősegítő szert használhatunk. A felületaktív szerek például nemionos felületaktív szerek, kationos felületaktív szerek és amfoter felületaktív szerek lehetnek. Ezeket a felületaktív szereket tisztán, vagy két vagy több ilyen szert tartalmazó elegy formájában alkalmazhatjuk.

A hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet tartalmazó herbicid szereket előnyösen a talaj kezelésére, vízfelület kezelésére, levélzet kezelésére alkalmazhatjuk. Különösen kiváló hatást érhetünk el, hogyha a találmány szerinti készítményeket a csírázás előtt vagy a csírázás fázisban alkalmazzuk az irtandó gyomokra.

A hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet tartalmazó herbicidkészítményeket hatóanyagokkal elegyítve vagy kombinálva is alkalmazhatjuk, amelyek nem gátolják a találmány szerinti hatóanyagok herbicid aktivitását. Ilyenek például az egyéb herbicid szerek, inszekticidok, antimikrobás szerek, növényi növekedést szabályozók stb.

A találmány szerinti eljárást közelebből, a korlátozás szándéka nélkül az alábbi példákkal, referenciapéldákkal, formálási példákkal és hatástani példákkal kívánjuk megvilágítani.

1. példa (6. reakcióvázlat)

0,5 g (2,18 mmól) 2-fluor-4-klór-5-(ciklopentil-oxi)-anilin és 0,398 g (2,61 mmól) 3,4,5,6-tetrahidro-ftálsav-anhidrid 3,0 ml ecetsavval készült oldatát keverés közben 3 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. A

kapott reakcióelegyhez 20 ml vizet adunk, és az elegyet háromszor 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A kapott halványsárga, olajos anyagot szilikagélen, oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, az elulálást hexán és etil-acetát 8 : 1 térfogatarányú elegyével véghezvük. 0,513 g (1,41 mmól) N-[2-fluor-4-klór-5-(ciklopentil-oxi)-fenil]-3,4,5,6-tetrahidro-ftálimidet kapunk, színtelen áttetsző, olajos anyag formájában. A hozam 65%.

10 Az anyagot 1,0 ml etanolból átkristályosítva kívánt terméket kapunk, fehér, szilárd anyag formájában. Olvadáspont: 69,0–75,2 °C.
¹H-NMR (CDCl₃, TMS ppm) δ: 1,30–2,10 (12H, m), 2,40 (4H, m), 4,68 (1H, m), 6,75 (1H, d, J_{HF} = 7,0 Hz), 7,20 (1H, d, J_{HF} = 9,0 Hz)
 15 IR-spektrum (KBr tableta, cm⁻¹): 1725, 1505, 1430, 1385, 1200.

2. példa (7. reakcióvázlat)

1,2 g (8,1 mmól) ciklopentil-bromidot adunk 2,0 g (6,76 mmól) N-(2-fluor-4-klór-5-hidroxi-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-ftálimid és 0,60 g (4,34 mmól) kálium-karbonát 50 ml acetonitrillel készült oldatához, majd az elegyet keverés közben 2 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. A reakció befejeződése után a reakcióelegyhez 20 ml 1 n sósavoldatot adunk, és az elegyet háromszor 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A kapott halványsárga olajos anyaghoz 5 ml etanolt adunk, és a kicsapódott N-[2-fluor-4-klór-5-(ciklopentil-oxi)-fenil]-3,4,5,6-tetrahidro-ftálimidet fehér, szilárd anyag formájában szűrővel elválasztjuk. 0,75 g (2,06 mól) kívánt vegyületet kapunk, a hozam 30,5%. A termék olvadáspontja és spektrumadatai az 1. példában megadottakkal azonosak.

3. példa (8. reakcióvázlat)

2,0 g (6,76 mmól) N-(2-fluor-4-klór-5-hidroxi-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-ftálimid és 0,60 g (4,34 mmól) kálium-karbonát 50 ml acetonitrillel készült oldatához 1,90 g (8,11 mmól) ciklopentil-p-toluol-szulfonátot adunk. A reakcióelegyet 80 °C-on 2 órán keresztül keverjük. A reakció befejeződése után az elegyhez 20 ml 1 n sósavoldatot adunk, és a kapott elegyet háromszor 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A kapott halványsárga, olajos anyaghoz 5 ml etanolt adunk, és a fehér csapadék formájában kívánt N-[2-fluor-4-klór-5-(ciklopentil-oxi)-fenil]-3,4,5,6-tetrahidro-ftálimidet szűrővel elválasztjuk. 0,77 g (2,12 mmól) kívánt terméket kapunk, a hozam 31,4%. A spektrumadatok és egyéb fizikai állandók az 1. példában megadottak.

55 4. példa (9. reakcióvázlat)

1,76 g (7,22 mmól) 2-fluor-4-klór-5-[(3-metil-ciklopentil-oxi)-anilin és 1,32 g (8,68 mmól) 3,4,5,6-tetrahidro-ftálsav-anhidrid 15 ml ecetsavval készült oldatát keverés közben 4 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. A kapott elegyhez 50 ml 1 n sósavoldatot adunk,

és háromszor 50 ml dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, az oldószert ledesztilláljuk, és a kapott vörösesbarna, olajos anyagot szilikagélen, oszlop-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 8 : 1 térfogatarányú elegyével végezzük. A színtelen, áttetsző, olajos anyag formájában kapott N-(2-fluor-4-klór-5-[(3-metil-ciklopentil)-oxi]-fenil)-3,4,5,6-tetrahydro-ftálimidet metanolból átkristályosítjuk. 0,93 g (2,38 mmól) kívánt vegyületet kapunk, fehér, szilárd anyag formájában, a hozam 33,0%.

Olvadáspont: 68,0–70,0 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS ppm): δ 1,01 és 1,08 (összesen 3H, mind d, J = 6,0 Hz), 1,25–2,20 (11H, m), 2,49 (4H, m), 4,70 (1H, m), 6,72 (1H, d, J_{HF} = 6,0 Hz), 7,20 (1H, d, J_{HF} = 9,0 Hz).

IR-spektrum (KBr tabletta, cm⁻¹): 1720, 1500, 1430, 1375, 1195.

5. példa (10. reakcióvázlat)

50 ml-es gömblobbikba 660 mg (2,71 mmól) 2-fluor-4-klór-5-[(2-metil-ciklopentil)-oxi]-anilint, 503 mg (3,31 mmól) 3,4,5,6-tetrahydro-ftálsavanhidridet és 10 ml ecetsavat mérünk. A reakcióelegyet 5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakció befejeződése után a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és 100 ml jeges vízbe öntjük. Az elegyet háromszor 30 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. A szárítóanyagot szűrővel elválasztjuk, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A kapott halványbarna, olajos anyagot szilikagélen, oszlop-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 9 : 1 térfogatarányú elegyével végezzük. 1,00 g (2,65 mmól) N-(2-fluor-4-klór-5-[(2-metil-ciklopentil)-oxi]-fenil)-3,4,5,6-tetrahydro-ftálimidet kapunk, színtelen, áttetsző, olajos anyag formájában, a hozam 98%.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, ppm): δ 1,13 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,40–2,15 (10H, m), 2,25–2,50 (4H, m), 4,25 (1H, m), 4,52 (1H, m), 6,72 (1H, d, J_{HF} = 7,3 Hz), 7,30 (1H, d, J_{HF} = 10,2 Hz).

IR-spektrum (tisztá, cm⁻¹): 2970, 1725, 1500, 1425, 1375, 1195.

6. példa (11. reakcióvázlat)

50 ml-es gömblobbikba bemérünk 213 mg (0,874 mmól) 2-fluor-4-klór-5-(ciklohexil-oxi)-anilint, 134 mg (0,874 mmól) 3,4,5,6-tetrahydro-ftálsavanhidridet és 10 ml ecetsavat. A reakcióelegyet 15 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakció befejeződése után az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, 50 ml vizet adunk hozzá, és háromszor 20 l etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. A szárítóanyagot szűrővel elválasztjuk, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 332 mg nyersanyagot kapunk, amelyet szilikagélen, oszlop-kromatográfiás eljárással tisztítunk, az eluálást hexán és etil-acetát 19 : 1 térfogatarányú elegyével végezzük. 230 mg

(0,609 mmól) N-[2-fluor-4-klór-5-(ciklohexil-oxi)-fenil]-3,4,5,6-tetrahydro-ftálimidet kapunk, fehér, szilárd anyag formájában, a hozam 70%. A terméket hexán és kloroform elegyből átkristályosítjuk, majd fehér, tűs kristályok formájában izoláljuk.

Olvadáspont: 102,0–103,0 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, ppm): δ 1,20–3,05 (14H, m), 2,25–2,50 (4H, m), 4,18 (1H, m), 6,79 (1H, d, J_{HF} = 7,3 Hz), 7,23 (1H, d, J_{HF} = 10,2 Hz).

10 IR-spektrum (KBr tabletta, cm⁻¹): 2950, 1715, 1495, 1425, 1375, 1190.

7. példa (12. reakcióvázlat)

24,5 g (0,10 mól) 2-fluor-4-klór-5-(ciklopentil-oxi)-fenil-hidrazint és 17,0 g (0,10 mól) 2-(etoxi-karbonil)-ciklohexanont 200 ml ecetsavban oldunk és az oldatot keverés közben 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakció befejeződése után az oldószert ledesztilláljuk. 37 g nyersanyagot kapunk, amelyet benzol és hexán elegyével mosunk. 25,3 g (72,3%) 2N-[2-fluor-4-klór-5-(ciklopentil-oxi)-fenil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-indazol-3-ont kapunk, fehér, szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 151–152 °C.

¹H-NMR (CDCl₃-CF₃CO₂H, TMS, ppm): δ 1,40–2,03 (12H, m), 2,37 (2H, m), 2,55 (2H, m), 4,65 (1H, m), 6,97 (1H, d, J_{HF} = 6,0 Hz), 7,18 (1H, d, J_{HF} = 9,0 Hz).

IR-spektrum (KBr tabletta, cm⁻¹): 2950, 2400, 1770, 1600, 1505, 880.

30 Tömegspektrum (m/e): 352 (M⁺, 6%), 350 (M⁺, 18%), 284 (100%), 81 (38%), 41 (66%).

15,0 g (42,8 mmól) fenti módon kapott 2N-[2-fluor-4-klór-5-(ciklopentil-oxi)-fenil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-indazol-3-onhoz 6,6 g (43,0 mmól) foszfor-oxi-kloridot adunk és az elegyet 160 °C-on 30 percen keresztül keverjük. A reakcióelegyet lehűtjük, majd 50 ml jég hideg, híg nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá, és a kapott elegyet négyszer 200 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumot 400 ml híg, vizes nátrium-hidroxid-oldattal, majd 400 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a maradékot szilikagélen, oszlop-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást etil-acetát és hexán 1 : 9–1 : 5 térfogatarányú elegyével végezzük.

4,3 g (26,5%) 3-klór-2N-[2-fluor-4-klór-5-(ciklopentil-oxi)-fenil]-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol kapunk. Olvadáspont: 88–91 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, ppm): δ 1,05–2,10 (12H, m), 2,30–2,85, (4H, m), 4,73 (1H, m), 6,95 (1H, d, J_{HF} = 6,0 Hz), 7,23 (1H, d, J_{HF} = 9,0 Hz).

IR-spektrum (KBr tabletta, cm⁻¹): 2960, 1510, 1195. Tömegspektrum (m/e): 372 (M⁺, 12,1%), 370 (M⁺, 11,6%), 368 (M⁺, 170%), 300 (100%), 265 (52,7%), 41 (64%).

Elemanalízis eredmények a C₁₈H₁₉N₂OClF összegképlet alapján:

számított: C = 58,55% H = 5,19% N = 7,59%;
talált: C = 58,39% H = 5,04% N = 7,49%.

8. példa (13. reakcióvázlat)

220 mg (0,731 mmól) 3-klór-2N-(2-fluor-4-klór-5-hidroxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol, 250 ml (0,999 mmól) 3-metil-ciklopentil-p-toluol-szulfonát és 120 mg (0,870 mmól) kálium-karbonát 25 ml acetonitrilrel készült oldatát keverés közben 4 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakció befejezése után az elegyet 50 ml 1 n sósavoldatba öntjük, és háromszor 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. A szárítóanyagot szűrővel elválasztjuk és az oldószert a szűrletből ledesztilláljuk. 0,29 g nyers terméket kapunk, amelyet szilikagélen, oszlopkromatográfiás eljárással tisztítunk, az elulálást etil-acetát és hexán 1:9 térfogatarányú elegyével végezzük. 242 mg (86,4%) 3-klór-2N-(2-fluor-4-klór-5-[(3-metil-ciklopentil)-oxi]-fenil)-4,5,6,7-hexahidro-2H-indazolt kapunk, fehér, szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, ppm): δ 1,03 és 1,08 (összesen 3H, mind d, J = 6,0 Hz), 1,17–2,4 (11H, m), 2,4–2,83 (4H, m), 4,80 (1H, m), 6,98 (1H, d, J_{HF} = 6,0 Hz), 7,38 (1H, d, J_{HF} = 9,0 Hz).

IR-spektrum (tisztá, cm⁻¹): 2970, 1505, 1200.

1. referenciapélda (14. reakcióvázlat)

22,0 g (100 mmól) 2-fluor-4-klór-5-(metoxi-karbonil-oxi)-anilin és 13,8 g (100 mmól) kálium-karbonát 300 ml acetonnal készült oldatához 16,3 g (150 mmól) etil-klór-formiátot adunk. A reakcióelegyet 60 °C-on 5 órán keresztül keverjük. A reakció befejeződése után az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a maradékot 100 ml 1 n sósavoldattal megsavanyítjuk, majd háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A kicsapódott anyagot szűrővel izoláljuk, majd kloroform és hexán elegyéből átkristályosítjuk. 23,3 g (80,2%) etil-N-[2-fluor-4-klór-5-(metoxi-karbonil-oxi)-fenil]-karbamátot kapunk, fehér, kristályos anyag formájában.

Olvadáspont: 143,8–147,2 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, ppm): δ 1,13 (3H, t, J = 6,5 Hz), 3,92 (3H, s), 4,23 (2H, q, J = 6,5 Hz), 6,80 (1H, széles s), 7,15 (1H, d, J_{HF} = 10,5 Hz), 8,12 (1H, d, J_{HF} = 8,0 Hz).

IR-spektrum (KBr tableta, cm⁻¹): 1770, 1730, 1545, 1290, 1235, 1215.

45,2 g (155 mmól) kapott etil-N-[2-fluor-4-klór-5-(metoxi-karbonil-oxi)-fenil]-karbamátot, 21,4 g (155 mmól) kálium-karbonáttal és 100 ml vízzel 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forralunk. A reakció befejeződése után az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot 300 ml 1 n sósavoldat hozzáadásával megsavanyítjuk, és háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A kapott csapadékot szűrővel izoláljuk, majd kloroform és hexán elegyéből átkristályosítjuk. 35,2 g (97%) etil-N-(2-fluor-4-klór-5-hidroxi-fenil)-karbamátot kapunk, fehér, kristályos anyag formájában.

Olvadáspont: 151,5–154,2 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, ppm): δ 1,32 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,23 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,84 (1H, s), 6,80 (1H, széles s), 7,04 (1H, d, J_{HF} = 10,5 Hz), 7,85 (1H, d, J_{HF} = 7,5 Hz).

IR-spektrum (KBr, cm⁻¹): 3440, 1710, 1560, 1430, 1250.

10,0 g (42,8 mmól) fenti módon kapott etil-N-(2-fluor-4-klór-5-hidroxi-fenil)-karbamát és 8,87 g (64,2 mmól) kálium-karbonát 150 ml acetonitrilrel készült oldatát 80 °C-on 1 órán keresztül keverjük. Ezután cseppenként hozzáadunk 9,57 g (84,2 mmól) ciklopentil-bromidot és további 7 órán keresztül reagáltatjuk. A reakció befejeződése után az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a maradékot 100 ml 1 n sósavoldattal megsavanyítjuk, majd háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 12,7 g (98%) N-[2-fluor-4-klór-5-(ciklopentil-oxi)-fenil]-karbamátot kapunk.

Olvadáspont: 92,8–97,8 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, ppm): δ 1,33 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,40–2,10 (8H, m), 4,32 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,88 (1H, m), 6,87 (1H, széles s), 7,15 (1H, d, J_{HF} = 10,5 Hz), 7,92 (1H, d, J_{HF} = 7,0 Hz).

IR-spektrum (KBr, cm⁻¹): 1710, 1535, 1495, 1415, 1255.

Ha a fenti reakcióban ciklopentil-bromid helyett ciklopentil-p-tolil-szulfonátot alkalmazunk, a kívánt etil-N-[2-fluor-4-klór-5-(ciklopentil-oxi)-fenil]-karbamátot 95% hozammal kapjuk.

Az így kapott etil-N-[2-fluor-4-klór-5-(ciklopentil-oxi)-fenil]-karbamáthoz 50 ml etil-alkoholt és 100 ml 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk, majd az elegyet 110 °C-os olajfürdőn melegítve 4 órán keresztül keverjük. A reakció befejeződése után az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 9,36 g (40,8 mmól) 2-fluor-4-klór-5-(ciklopentil-oxi)-anilint kapunk, a hozam 97%.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, ppm): δ 1,40–2,07 (8H, m), 3,72 (2H, széles s), 4,57 (1H, m), 6,35 (1H, d, J_{HF} = 8,0 Hz), 6,98 (1H, d, J_{HF} = 10,5 Hz).

IR-spektrum (KBr, tableta, cm⁻¹): 2980, 1635, 1510, 1423, 1250, 1190.

2. referenciapélda (15. reakcióvázlat)

1,45 g (4,97 mmól) 1. referenciapélda szerint előállított etil-N-[2-fluor-4-klór-5-(metoxi-karbonil-oxi)-fenil]-karbamátot 1,03 g (7,46 mmól) kálium-karbonát 5 ml etanollal készült oldatával keverés közben 1 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forralunk, majd hozzáadunk 1,11 g (7,46 mmól) ciklopentil-bromidot, és a reakcióelegyet 2 órán át keresztül tovább keverjük. A reakció befejeződése után az elegyet 50 ml 1 n sósavoldatba öntjük, és háromszor 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, és csökkentett nyomáson koncentrálnak. 1,41 g (4,69 mmól) N-[2-fluor-4-klór-5-(ciklopentil-oxi)-fenil]-karbamátot kapunk szűr-

készfű, kristályos anyag formájában, a hozam 94,4%. A termék spektrumadatai és egyéb fizikai állandói az 1. referenciapéldában megadottal azonosak.

3. referenciapélda (16. reakcióvázlat)

Csepegtetőtölcsérel felszerelt 300 ml-es gömblombikba 29,3 g (0,20 mmól) 2-klór-4-fluor-fenolt mérünk, és jeges hűtés közben hozzáadunk 100 ml 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot, majd az elegyet 30 percen keresztül keverjük. Ezután az elegyhez cseppenként hozzáadunk 30 ml (31,6 g, 0,23 mól $d = 1,053$) izobutil-klór-formiátot és a reakcióelegyet 2 órán keresztül keverjük, miközben a hőmérsékletet fokozatosan szobahőmérsékletre emeljük. A reakció befejezése után az elegyet háromszor 100 ml metilén-kloriddal extraháljuk, és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. A szárítóanyag eltávolítása után az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 45,8 g (0,186 mmól) 2-klór-4-fluor-fenil-izobutil-karbonátot kapunk, szintelen áttetsző olaj formájában, a hozam 93,0%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, ppm): δ 1,00 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 2,05 (1H, t és sep, $J = 6,3$ és $6,9$ Hz), 4,05 (2H, d, $J = 6,3$ Hz), 6,8–7,3 (3H, m).

Ezután egy 200 ml-es gömblombikba 100 ml 98%-os salétromsavat ($d = 1,52$) mérünk, és jeges hűtés közben lassan hozzáadunk 10 g (40,5 mmól) 2-klór-4-fluor-fenil-izobutil-karbonátot. A reakcióelegyet 30 percen keresztül keverjük, majd jégre öntjük. A halvány-sárga csapadék formájában kivált 2-fluor-4-klór-5-(izobutil-oxi-karbonil-oxi)-nitro-benzolt leszűrjük, és vízzel mossuk. Alapos szárítás után 10,8 g (36,9 mmól) kivánt vegyületet kapunk, fehér kristályos anyag formájában, a hozam 91,0%.

Olvadáspont: 38,0–40,0 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, ppm): δ 1,00 (6H, d, $J = 6,0$ Hz), 2,07 (1H, t és sep, $J = 6,3$ és $6,9$ Hz), 4,07 (2H, d, $J = 6,3$ Hz), 7,42 (1H, d, $J_{\text{HF}} = 10,2$ Hz), 8,02 (1H, d, $J_{\text{HF}} = 6,9$ Hz).

10 g (34,3 mmól) így kapott 2-fluor-4-klór-5-(izobutil-oxi-karbonil-oxi)-nitro-benzolt, 100 ml toluolt és 1,5 g 10% fémet tartalmazó szénhordozós palládium-katalizátort helyezünk egy 300 ml-es nyomásálló üveg autoklávba. Műtán a készüléket hidrogéngázzal alaposan átöblítettük 4×10^5 Pa hidrogéngáz nyomás mellett beindítjuk a keverést. A reakció során hő fejlődik (az elegy mintegy 50 °C-ra melegedik), ezalatt az elegyet folyamatosan keverjük. Ezután az elegyet tovább keverjük és időközönként hidrogéngázt vezetünk az elegybe, amíg a hidrogén abszorpciója befejeződik. A reakció befejezése után a szénhordozós palládium-katalizátort szűrővel elválasztjuk, és a felszabadult vizet szárítóanyaggal eltávolítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 9,42 g lényegében tiszta 2-klór-4-fluor-5-(izobutil-oxi-karbonil-oxi)-anilint kapunk sárga olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, ppm): δ 1,00 (6H, d, $J = 6,0$ Hz), 2,04 (1H, t és sep, $J = 6,3$ és $6,9$ Hz), 4,04 (2H, d, $J = 6,3$ Hz), 6,97 (1H, d, $J_{\text{HF}} = 6,9$ Hz), 7,24 (1H, d, $J_{\text{HF}} = 9,0$ Hz).

65,0 g (0,248 mmól) 2-fluor-4-klór-5-(izobutil-oxi-

karbonil-oxi)-anilin és 32 g (0,232 mól) kálium-karbonát 300 ml acetonnal készült oldatához 23,4 g (0,248 mmól) metil-klór-formiátot adunk, és az elegyet 5 órán keresztül keverés közben visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakció befejezése után oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékhoz 300 ml 1 n sósavoldatot adunk, és a kicsapódott szilárd anyagot leszűrjük. A szilárd anyagot vízzel alaposan átmoszuk, és szárítjuk. 56,6 g (71,4%) metil-N-[2-fluor-4-klór-5-(izobutil-oxi-karbonil-oxi)-fenil]-karbamátot kapunk, fehér kristályok formájában.

Olvadáspont: 72,2–78,8 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, ppm): δ 1,00 (6H, d, $J = 6,5$ Hz), 2,05 (1H, t és sep, $J = 6,5$ Hz), 3,78 (3H, s), 4,03 (2H, d, $J = 6,5$ Hz), 6,85 (1H, széles s), 7,08 (1H, d, $J_{\text{HF}} = 10,2$ Hz), 8,10 (1H, d, $J_{\text{HF}} = 7,5$ Hz).

IR-spektrum (KBr tableta, cm^{-1}): 1773, 1733, 1545, 1285, 1235, 1180.

14,0 g (43,8 mmól) fenti módon kapott metil-N-[2-fluor-4-klór-5-(izobutil-oxi-karbonil-oxi)-fenil]-karbamátot 100 ml metanolban oldunk, majd 7,26 g (52,3 mmól) nátrium-karbonátot adunk hozzá, és a reakcióelegyet 3 órán keresztül 50 °C-on tartjuk. A reakció befejezése után az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a kapott szilárd anyagot 20 ml ecetsavban oldjuk. Az oldatot jeges vízbe öntjük, és a kicsapódott szilárd anyagot szűrővel elválasztjuk, vízzel alaposan átmoszuk és szárítjuk. 9,60 g (43,4 mmól, 99,8%) metil-N-(2-fluor-4-klór-5-hidroxi-fenil)-karbamátot kapunk, fehér kristályok formájában.

Olvadáspont: 140,0–141,0 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, ppm): δ 1,57 (3H, s), 3,78 (3H, s), 5,53 (1H, s), 6,75 (1H, széles s), 7,05 (1H, d, $J_{\text{HF}} = 10,5$ Hz), 7,82 (1H, d, $J_{\text{HF}} = 7,5$ Hz).

IR-spektrum (KBr tableta, cm^{-1}): 3440, 1717, 1560, 1430, 1250.

5,0 g (22,8 mmól) fenti módon kapott metil-N-(2-fluor-4-klór-5-hidroxi-fenil)-karbamát és 3,89 g (28,1 mmól) kálium-karbonát 50 ml acetonitrillal készült oldatát 1 órán keresztül keverés közben visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ezután cseppenként hozzáadunk 4,07 g (27,3 mmól) bróm-ciklopentánt és az elegyet 3 órán keresztül tovább reagáltatjuk. A reakció befejezése után az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot 100 ml 1 n sósavoldattal megsavanyítjuk, és háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 5,56 g (19,3 mmól, 84,7%) metil-N-[2-fluor-4-klór-5-(ciklopentil-oxi)-fenil]-karbamátot kapunk.

Olvadáspont: 120,0–123,0 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, ppm): δ 1,40–2,10 (8H, m), 3,77 (3H, s), 4,77 (1H, m), 6,82 (1H, széles s), 7,07 (1H, d, $J_{\text{HF}} = 10,5$ Hz), 7,83 (1H, d, $J_{\text{HF}} = 7,5$ Hz).

IR-spektrum (KBr tableta, cm^{-1}): 1714, 1535, 1500, 1415, 1255, 1190.

A fenti módon előállított metil-N-[2-fluor-4-klór-5-(ciklopentil-oxi)-fenil]-karbamáthoz 30 ml etil-alkoholt és 50 ml 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk, és az elegyet olajfürdőn 110 °C-on melegítés közben

4 órán keresztül keverjük. A reakció befejeződése után az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 4,36 g (19,0 mmól, 95,0%) olajos 2-fluor-4-klór-5-(ciklopentil-oxi)-anilint kapunk. A termék spektrumadatai és egyéb fizikai állandói azonosak az 1. referenciapéldában megadottakkal.

4. referenciapélda (17. reakcióvázlat)

7,1 g (37,1 mmól) 2-fluor-4-klór-5-hidroxi-nitrobenzol és 5,1 g (37,1 mmól) kálium-karbonát 300 ml acetonitrilrel készült oldatát keverés közben 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Hozzáadunk 10,3 g (40,8 mmól) ciklopentil-p-toluolszulfonátot, és az elegyet keverés közben további 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakció befejeződése után az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, hozzáadunk 300 ml 1 n sósavoldatot, és az elegyet háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel mossuk, szárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. 8,93 g (34,3 mmól, 92,6%) 2-fluor-4-klór-5-(ciklopentil-oxi)-nitro-benzolt kapunk, sárga, szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 58,0–62,6 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, ppm): δ 1,41–2,26 (8H, m), 4,87 (1H, m), 7,34 (2H, d, J_{HF} = 10,5 Hz), 7,62 (2H, d, J_{HF} = 7,5 Hz).

IR-spektrum (KBr, tableta, cm⁻¹): 1535, 1490, 1350, 1205.

13,0 g (50,1 mmól) fenti módon kapott 2-fluor-4-klór-5-(ciklopentil-oxi)-nitro-benzolt 100 ml toluolban oldunk, hozzáadunk 0,5 g (katalitikus mennyiségű) 10% fémet tartalmazó szénhordozós palládium-katalizátort és az elegyet szobahőmérséklet és 70 °C közötti hőmérsékleten 3–5×10⁵ Pa hidrogéngáz nyomás alkalmazásával üveg autoklávban reagáltatjuk. A hidrogéngáz abszorpciójának megszűnése után a katalizátort szűrővel eltávolítjuk, és a szűrletből az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Lényegében kvantitatív hozammal kapjuk a 2-fluor-4-klór-5-(ciklopentil-oxi)-anilint olaj formájában. A termék spektrumadatai és egyéb fizikai állandói az 1. referenciapéldában megadottakkal azonosak.

5. referenciapélda (18. reakcióvázlat)

5,37 g (16,8 mmól) metil-N-[2-fluor-4-klór-5-(izobutil-oxi-karbonil-oxi)-fenil]-karbamát – amelyet a 3. referenciapéldában leírt eljárással állítunk elő –, 5,0 g (20,2 mmól) 3-metil-ciklopentil-p-toluolszulfonát és 2,32 g (16,8 mmól) kálium-karbonát 50 ml metanollal készült oldatát keverés közben 5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakció befejeződése után a reakcióelegyet 100 ml 1 n sósavoldatba öntjük, és az elegyet háromszor 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 3,81 g (12,6 mmól, 75,2%) metil-N-{2-fluor-4-klór-5-[(3-metil-ciklopentil)-oxi]-fe-

nil}-karbamátot kapunk, szürkésfehér, kristályos anyag formájában.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, ppm): δ 1,02 és 1,08 (összesen 3H, d, J = 6,0 Hz), 1,25–2,40 (7H, m), 3,77 (3H, s), 4,75 (1H, m), 6,68 (1H, széles s), 7,05 (1H, d, J_{HF} = 10,5 Hz), 7,75 (1H, d, J_{HF} = 7,5 Hz).

3,45 g (11,4 mmól) fenti módon előállított metil-N-{2-fluor-4-klór-5-[(3-metil-ciklopentil)-oxi]-fenil}-karbamáthoz 20 l etil-alkoholt és 30 ml 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk, majd az elegyet keverés közben 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakció befejeződése után a reakcióelegyet háromszor 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 1,77 g (7,26 mmól, 63,6%) 2-fluor-4-klór-5-[(3-metil-ciklopentil)-oxi]-anilint kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, ppm): δ 1,02 és 1,10 (összesen 3H, d, J = 6,0 Hz), 1,22–2,58 (7H, m), 3,75 (2H, széles s), 4,65 (1H, m), 6,33 (1H, d, J_{HF} = 8,0 Hz), 6,98 (1H, d, J_{HF} = 10,0 Hz).

6. referenciapélda (19. reakcióvázlat)

20,0 g (91,1 mmól) 2-fluor-4-klór-5-(metoxi-karbonil-oxi)-anilin és 14,0 g (92,0 mmól) 3,4,5,6-tetrahidro-ftálsav-anhidrid 200 ml ecetsavval készült oldatát 5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakció befejeződése után az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, 200 ml vizet adunk hozzá, és háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vizes nátrium-karbonát-oldattal, majd vízzel mossuk, szárítjuk, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A kapott olajos anyagot szilikagélén, oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást etil-acetát és hexán 1 : 5 térfogatarányú elegyével végezzük. 26,2 g (72,1 mmól, 79,2%) N-[2-fluor-4-klór-5-(metoxi-karbonil-oxi)-fenil]-3,4,5,6-tetrahidro-ftálimidet kapunk, fehér, szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 138,5–146,2 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, ppm): δ 1,82 (4H, m), 2,42 (4H, m), 3,93 (3H, s), 7,21 (1H, d, J_{HF} = 6,5 Hz), 7,33 (1H, d, J_{HF} = 9,0 Hz).

IR-spektrum (KBr, tableta, cm⁻¹): 1765, 1725, 1508, 1500, 1440, 1430, 1260, 1195.

4,6 g (33,3 mmól) kálium-karbonátot adunk 11,8 g (33,4 mmól) fenti módon előállított N-[2-fluor-4-klór-5-(metoxi-karbonil-oxi)-fenil]-3,4,5,6-tetrahidro-ftálimid 100 ml metanollal készült oldatához, majd az elegyet keverés közben 5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakció befejeződése után az elegyet 200 ml 1 n sósav-oldatba öntjük, és háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 9,4 g nyers terméket kapunk, amelyet dietil-éter és hexán elegyből átkristályosítjuk. 6,7 g (22,7 mmól, 67,8%) N-(2-fluor-4-klór-5-hidroxi-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-ftálimidet kapunk, fehér, szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 145,5–156,4 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, ppm): δ 1,80 (4H, m), 2,40

(4H, m), 6,00 (1H, széles s), 6,85 (1H, d, $J_{\text{HF}} = 6,5$ Hz), 7,17 (1H, d, $J_{\text{HF}} = 9,0$ Hz).
IR-spektrum (KBr cm^{-1}): 3440, 1785, 1720, 1530, 1430, 1395, 1185.

7. referenciapélda (20. reakcióvázlat)

50,0 g (0,58 mól) ciklopentanolt és 120 g (0,629 mól) p-toluolszulfonil-kloridot 200 ml piridinben oldunk, és az oldatot körülbelül 1 liter jeges vízbe öntjük, majd alaposan összekeverjük. A kicsapódott szilárd anyagot leszűrjük, és szárítjuk. 94,9 g (0,390 mól, 68,1%) ciklopentil-p-toluolszulfonátot kapunk, fehér szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: <30 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, ppm): δ 1,23–2,07 (8H, m), 2,45 (3H, s), 4,98 (1H, m), 7,38 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,85 (2H, d, $J = 9,0$ Hz).

8. referenciapélda (21. reakcióvázlat)

10 g (0,116 mól) ciklopentanolt és 24,3 g (0,128 mól) p-toluolszulfonil-kloridot 200 ml-es gömblombikban 100 ml dietil-éterben oldunk. Ezután lassan hozzáadunk 32,5 g (0,58 mól) por formájú kálium-hidroxidot, miközben az elegy hőmérsékletét vízfürdővel 10 °C alatt tartjuk. A beadagolás befejezése után a reakcióelegyet 2 órán keresztül tovább keverjük. A reakció lejárás után az elegyet 20 l jeges vízbe öntjük, és a szerves fázist a vizes fázistól elválasztjuk. A szerves fázist szárítjuk, és vákuumban koncentrálnak. 22,0 g (81,8%) ciklopentil-p-toluolszulfonátot kapunk, halványsárga, viszkózus folyadék formájában.

9. referenciapélda (22. reakcióvázlat)

5,0 g (49,9 mmól) 3-metil-ciklopentanolt 50 ml piridinben p-toluolszulfonil-kloriddal reagáltatunk a 7. referenciapéldában leírtak szerint. 11,7 g (46,2 mmól, 92,5%) 3-metil-ciklopentil-p-toluolszulfonátot kapunk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, ppm): δ 0,93 és 1,00 (összesen 3H, mindegyik d, $J = 6,0$ Hz), 1,20–2,30 (7H, m), 2,48 (3H, s), 4,97 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 8,0$ Hz).

10. referenciapélda (23. reakcióvázlat)

1,53 g (6,98 mmól) 3. referenciapélda szerint előállított metil-N-(2-fluor-4-klór-5-hidroxi-fenil)-karbamát, 1,78 g (6,99 mmól) 2-metil-ciklopentil-p-toluolszulfonát és 15 ml N,N-dimetil-formamid elegyéhez 50 ml-es gömblombikban 400 mg (7,15 mmól) por formájú kálium-hidroxidot adunk, majd az elegyet 80–100 °C-on olajfürdőn 7 órán keresztül keverjük. A reakció befejezése után az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, 50 ml 2 n sósavoldatot adunk hozzá, és az elegyet háromszor 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. A szárítóanyagot szűrővel eltávolítjuk, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 1,51 g nyersteget kapunk, amelyet szilikagélen, oszlopkromatográfiás eljárással tisztítunk, az eluálást hexán és etil-acetát 17 : 3 térfogatarányú elegyével végezzük. 666 mg (2,73 mmól,

40%) 2-fluor-4-klór-5-[(2-metil-ciklopentil)-oxi]-anilint kapunk, szintelen átlátszó, olajos anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, ppm): δ 1,04 és 1,15 (összesen 3H, mindegyik d, $J = 7,0$ Hz és 7,0 Hz), 1,40–2,40 (7H, m), 3,66 (2H, széles s), 4,15 és 4,42 (összesen 1H, mindegyik m), 6,35 (1H, d, $J_{\text{HF}} = 9,2$ Hz), 6,98 (1H, d, $J_{\text{HF}} = 11,9$ Hz).

IR-spektrum (tisztá, cm^{-1}): 3425, 2980, 2900, 1630, 1510, 1245, 1190.

11. referenciapélda (24. reakcióvázlat)

1,00 g (4,56 mmól) 3. referenciapélda szerint előállított metil-N-(2-fluor-4-klór-5-hidroxi-fenil)-karbamát, 1,20 g (4,73 mmól) ciklohexil-p-toluolszulfonát, 635 mg (4,95 mmól) kálium-karbonát és katalitikus mennyiségű kálium-jodid 20 ml dimetil-formamiddal készült oldatát 100 ml-es gömblombikban olajfürdőn 80 °C-on keverjük. A reakció befejezése után az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, 100 ml 1 n sósavoldatot adunk hozzá, és háromszor 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. A szárítóanyagot szűrővel eltávolítjuk, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 875 mg nyersteget kapunk, amelyet elválasztunk és szilikagélen, oszlopkromatográfiás eljárással tisztítunk, és eluálást hexán és etil-acetát 9 : 1 térfogatarányú elegyével végezzük. 12 mg (0,46 mmól, 8,1%) metil-N-[2-fluor-4-klór-5-(ciklohexil-oxi)-fenil]-karbamátot, 213 mg, (0,87 mmól, 19%) 2-fluor-4-klór-5-(ciklohexil-oxi)-anilint és 540 mg (2,46 mmól, 54%-os visszanyerés) reagálatlan kiindulási anyagot, azaz metil-N-(2-fluor-4-klór-5-hidroxi-fenil)-karbamátot kapunk.

Metil-N-[2-fluor-4-klór-5-(ciklohexil-oxi)-fenil]-karbamát

Fehér, tűs kristályok

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, ppm): δ 1,03–2,08 (10H, m), 3,80 (3H, s), 4,22 (1H, m), 7,10 (1H, d, $J_{\text{HF}} = 10,5$ Hz), 7,88 (1H, d, $J_{\text{HF}} = 7,3$ Hz).

2-fluor-4-klór-5-(ciklohexil-oxi)-anilin

Szintelen, átlátszó, olajos anyag

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, ppm): δ 1,15–2,06 (10H, m), 3,46 (2H, széles s), 4,10 (1H, m), 6,39 (1H, d, $J_{\text{HF}} = 9,0$ Hz), 6,97 (1H, d, $J_{\text{HF}} = 11,5$ Hz)

IR-spektrum (tisztá, cm^{-1}): 3500, 3400, 2940, 2860, 1630, 1505, 1240, 1190.

12. referenciapélda (25. reakcióvázlat)

100 ml-es gömblombika 2,03 g (9,23 mmól) metil-N-(2-fluor-4-klór-5-hidroxi-fenil)-karbamátot, 2,51 g (9,85 mmól) ciklohexil-p-toluolszulfonátot és 30 ml N,N-dimetil-formamidot mérünk, majd hozzáadunk 1,0 g (17,8 mmól) por formájú kálium-hidroxidot. A reakcióelegyet 80 °C-os olajfürdőn 4 órán keresztül keverjük. A reakció befejezése után az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, 100 ml 1 n sósavoldatot adunk hozzá, és az elegyet háromszor 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, és víz-

mentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. A szárítóanyagot szűrővel eltávolítjuk, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A kapott nyersterméket elválasztjuk, és szilikagélen, oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást hexán és etil-acetát 9 : 1 térfogatarányú elegyével végezzük. 574 mg (2,36 mmól, 26%) 2-fluor-4-klór-5-(ciklohexil-oxi)-anilint kapunk és 1,22 g (5,54 mmól, 60%-os visszanyerés) reagálatlan kiindulási anyagot, azaz metil-N-(2-fluor-4-klór-5-hidroxi-fenil)-karbamátot. A termék spektrumadatai a 11. referenciapéldában megadottakkal azonosak.

13. referenciapélda (26. reakcióvázlat)

2,00 g (6,86 mmól) 2-fluor-4-klór-5-(metoxi-karbonil-oxi)-anilint, 1,42 g (10,3 mmól) kálium-karbonátot, 1,17 g (6,86 mmól) benzil-klór-formiátot és oldószerként 20 ml acetont mérünk egy 100 ml-es kétnyakú lombikba. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 2 órán keresztül forraljuk. A reakció befejeződése után az elegyhez 50 ml 1 n sósavoldatot adunk, és háromszor 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, majd koncentrálnak. 2,21 g (91,1%) lényegében tiszta benzil-N-[2-fluor-4-klór-5-(metoxi-karbonil-oxi)-fenil]-karbamátot kapunk.

Olvadáspont: 70–72 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS ppm): δ 3,62 (3H, s), 3,96 (2H, s), 6,59 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,01 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,20 (1H, széles s), 7,10–7,50 (5H, m).

1,77 g (5,0 mmól) fenti módon előállított benzil-N-[2-fluor-4-klór-5-(metoxi-karbonil-oxi)-fenil]-karbamátot és 0,69 g (5,0 mmól) kálium-karbonátot mérünk egy 50 ml-es lombikba. Oldószerként hozzáadunk 30 ml metanolt, majd az elegyet 50–60 °C-on 2 órán keresztül keverjük. A reakció befejeződése után az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és 60 ml hideg 2 n sósavoldatba öntjük. Az elegyet alaposan összekeverjük, és a csapadék formájában kivált terméket szűrővel elválasztjuk és szárítjuk. 1,36 g (4,60 mmól, 92%) benzil-N-(2-fluor-4-klór-hidroxi-fenil)-karbamátot kapunk, fehér, szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 70–72 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, ppm): δ 5,25 (2H), 7,10 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,49 (5H, s), 7,85 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,47 (1H, széles, s).

12,2 g (41,3 mmól) fenti módon előállított benzil-N-(2-fluor-4-klór-5-hidroxi-fenil)-karbamátot, 5,97 g (431,1 mmól) kálium-karbonátot, 11,2 g (46,4 mmól) ciklopentil-p-toluolszulfonátot és oldószerként 150 ml acetont mérünk egy 500 ml-es gömblombikba, majd az elegyet 9 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakció befejeződése után az elegyet 1 n sósavoldatba öntjük, alaposan összekeverjük, és a kicsapódott terméket szűrővel elválasztjuk, majd szárítjuk. 14,9 g (40,9 mmól, 99%) benzil-N-[2-fluor-4-klór-5-(ciklopentil-oxi)-fenil]-karbamátot kapunk, halvány-sárga, szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, ppm): δ 1,48–2,07 (8H, m), 4,83 (1H, m), 5,26 (2H, s), 6,92 (1H, széles s), 7,14 (1H, d, J_{HF} = 11,5 Hz), 7,47 (5H, s), 7,93 (1H, d, J_{HF} = 8,3 Hz).

2,00 g (5,51 mmól) fenti módon előállított benzil-N-[2-fluor-4-klór-5-(ciklopentil-oxi)-fenil]-karbamátot, 100 mg 5% fémet tartalmazó szénhordozós palládium-katalizátort, és oldószerként 15 ml toluolt mérünk egy 50 ml-es gömblombikba, majd a lombikot hidrogéngázzal alaposan átöblítjük. Az elegyet ezután 3 órán keresztül 50 °C-on hidrogéngáz atmoszférában keverjük. A reakció befejeződése után a katalizátort szűrővel eltávolítjuk, a kapott szűrletet vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, a szárítóanyagot szűrővel eltávolítjuk, majd a szűrletet vákuumban ledesztilláljuk. 1,26 g 2-fluor-4-klór-5-(ciklopentil-oxi)-anilint kapunk, kvantitatív hozammal, halványbarna, olajos anyag formájában. A termék spektrumadatai és fizikai tulajdonságai az 1. referenciapéldában megadottakkal azonosak.

14. referenciapélda (27. reakcióvázlat)

500 ml-es, keverővel felszerelt háromnyakú lombikba 21,6 g (0,210 mól) 2-metil-ciklopentanolt és 48,3 g (0,252 mól) p-toluol-szulfonil-kloridot mérünk, majd jeges hűtés közben cseppenként hozzáadunk 170 ml piridint. A reakcióelegyet 10 órán keresztül keverjük, miközben a hőmérsékletet fokozatosan szobahőmérsékletig emeljük. A reakció befejeződése után 500 ml hideg vizet adunk a reakcióelegyhez, és háromszor 200 ml dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, egymás után 2 n sósavoldattal, vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. A szárítóanyagot szűrővel elválasztjuk és a szűrletből az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 49,7 g (0,195 mól, 93%) lényegében tiszta 2-metil-ciklopentil-p-toluolszulfonátot kapunk, színtelen, átlátszó, olajos anyag formájában.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, ppm): δ 0,85 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,41–2,10 (7H, m), 2,43 (3H, s), 4,42 és 4,80 (összesen 1H, mindegyik m), 7,33 (2H, d, J_{HF} = 9,0 Hz), 7,80 (2H, d, J_{HF} = 9,0 Hz).

15. referenciapélda (28. reakcióvázlat)

100 ml-es gömblombikba 5,01 g (50 mmól) ciklohexanolt és 10,6 g (55,6 mmól) p-toluol-szulfonil-kloridot mérünk, majd jeges hűtés közben cseppenként hozzáadunk 20 ml piridint. A reakcióelegyet 8 órán keresztül keverjük, miközben a hőmérsékletet fokozatosan szobahőmérsékletig emeljük. A reakció befejeződése után 500 ml hideg vizet adunk a reakcióelegyhez, és háromszor 100 ml dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, egymás után 2 n sósavoldattal, vízzel, és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. A szárítóanyagot szűrővel elválasztjuk, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 12,7 g (49,9 mmól, 99%) lényegében tiszta ciklohexil-p-toluolszulfonátot kapunk, fehér, szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, ppm): δ 1,00–1,93 (10H, m), 2,43 (3H, s), 4,30–4,64 (1H, m), 7,30 (2H, d, J_{HF} = 9,0 Hz), 7,78 (2H, d, J_{HF} = 9,0 Hz).

16. referenciapélda (29. reakcióvázlat)

23,0 g (0,10 mól) 1., 3., 4. vagy 13. referenciapélda szerint előállított 2-fluor-4-klór-5-(ciklopentil-oxi)-anilint, 50 ml acetonitrilben oldunk, és hozzáadunk 150 ml 42%-os hidrogén-[tetrafluoro-borát(III)]-ot. A reakcióelegyet 30 percen keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd 0 és 5 °C közötti hőmérsékleten lassan hozzáadjuk 20 g (0,280 mól) nátrium-szulfid 150 ml vízzel készült oldatát. A reakcióelegyet a fenti hőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük, a csapadék formájában kivált anyagot szűrővel elválasztjuk, jeges vízzel, majd etil-acetát és hexán 1:6 térfogatarányú elegyével mossuk, és alaposan szárítjuk. 29,5 g (89,4%) 2-fluor-4-klór-5-(ciklopentil-oxi)-fenil-diazónium-fluor-borátot kapunk.

Olvadáspont: 147–150 °C (bomlás közben).

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, ppm): δ 1,38–2,17 (8H, m), 4,88 (1H, m), 7,57 (1H, d, J_{HF} = 9,0 Hz), 8,10 (1H, d, J_{HF} = 5,0 Hz).

IR-spektrum (tisztá, cm⁻¹): 3130, 2975, 2280, 1490, 525.

31,3 g (0,094 mól) 2-fluor-4-klór-5-(ciklopentil-oxi)-fenil-diazónium-fluor-borát 200 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 0–5 °C közötti hőmérsékleten hozzáadjuk 200 g ón(II)-klorid-monohidrát 200 ml tömény sósavval és 200 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát. A reakcióelegyet a fenti hőmérsékleten 8 órán keresztül keverjük, majd hozzáadjuk 160 g kálium-hidroxid 1000 ml vízzel készült oldatát. A csapadék formájában kivált anyagot szűrővel elválasztjuk, a szűrőlet háromszor 1000 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot 1000 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. A szárítóanyagot szűrővel elválasztjuk, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 20,9 g (85,6%) 2-fluor-4-klór-5-(ciklopentil-oxi)-fenil-hidrazint kapunk, barna kristályos anyag formájában.

Olvadáspont: 77–79 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, ppm): δ 1,35–2,1 (8H, m), 3,85 (1H, széles s), 4,75 (1H, m), 6,60 (1H, d, J_{HF} = 8,0 Hz), 6,95 (1H, d, J_{HF} = 14,0 Hz).

IR-spektrum (KBr tabletta, cm⁻¹): 3350, 2980, 1610, 1510, 1175, 855.

Tömegspektrum (m/e): 246 (M⁺, 5%), 244 (M⁺, 17%), 176 (100%), 41 (61%).

Elemanalízis eredmények a C₁₁H₁₄N₂OCIF összegképlet alapján:

számított: C = 53,99% H = 5,77% N = 11,45%;
talált: C = 53,80% H = 5,74% N = 11,35%.

A hatóanyagként találmány szerinti vegyületeket tartalmazó herbicidkészítmények előállítását az alábbi formálási példákkal illusztráljuk. A herbicidkészítmények herbicid aktivitását ezt követően a hatástani példákkal mutatjuk be. A példákban rész alatt tömegrészt értünk.

1. formálási példa (emulgeálható koncentrátum)

20 rész találmány szerinti 10. vegyület, 35 rész xiólt, 40 rész ciklohexanont és 5 rész Sorbol 900A-t

(Toho Chemical Co., Ltd.) keveréssel homogenizálva emulgeálható készítményt kapunk. A találmány szerinti többi vegyületből is hasonló módon állítunk elő emulgeálható készítményeket.

2. formálási példa (nedvesíthető por)

50 rész találmány szerinti 10. vegyület, 25 rész diatómaföld, 22 rész agyag és 3 rész Lunox R100C (Toho Chemical Co., Ltd.) elegyét keveréssel homogenizáljuk és aprítjuk. Nedvesíthető port kapunk. A találmány szerinti többi vegyületet is hasonló módon alakíthatjuk nedvesíthető porrá.

3. formálási példa (granulátum)

50 rész találmány szerinti 10. vegyület, 35 rész bentonit, 55 rész talkum és 5 rész nátrium-lignin-szulfonát elegyét homogenizáljuk és aprítjuk, majd víz hozzáadásával összegyúrjuk. Az elegyet granuláló berendezésből extrudálással granuláljuk, szárítjuk, majd beállítjuk a szemcseméretet.

1. hatástani példa

Rizsföldi gyomok elleni hatás vizsgálata

1/50 ha felületű Wagner-edényeket rizsföldi talajjal töltünk meg, bevetjük korai vízipalka, monochoria, japán sás magjaival, és 2–3 leveles fázisban lévő rizspalántát (Ni-honbare fajta) palántázunk bele. Az edényeket vízzel elárasztjuk. 5 nap múlva a vízfelületet előre meghatározott 500, 250, 100 és 50 g/ha dózisban kezeljük a formálási példák szerint előállított nedvesíthető porból, vagy emulgeálható koncentrátumból kapott hígított oldattal. A kezelés után 20 nappal kiértékeljük a gyomnövényeken a herbicid hatást, és a rizsnövényeken okozott károsodást az alábbi értékelő táblázat szerint.

Gyomirtó hatás mértéke	Megmaradt gyomok aránya (%)
0	81–100
1	61–80
2	41–60
3	21–40
4	6–20
5	0–5

Haszonnövény károsodása	Megfigyelt károsodás
–	nincs
+	nagyon enyhe károsodás
+	enyhe károsodás
+++	közepes károsodás
++++	súlyos károsodás
X	elszáradás

A kapott eredményeket a 2. táblázatban ismertetjük.

Kontroll vegyületként a kereskedelmi forgalomban hozzáférhető (A) képletű vegyületet (Ronstar) alkalmazzuk ugyanilyen készítmények formájában és ugyanilyen kezelési eljárásokat alkalmazva, a gyomirtó aktivitást és a haszonnövényt károsító hatást szintén a fenti kiértékelési módszer segítségével határozzuk meg. Az eredményeket a 2. táblázatban közöljük.

2. táblázat
Herbicid hatás vizsgálata talaj előkezelésével rizsföldön

Vizsgált vegyület száma	Alkalmazási dózis (g/ha)	Herbicid aktivitás					Rizsnövény károsodása
		Korai vízpalka	Vaginalis	Egyéb egy-nyári kétszikű	He-gyesfű	Japán sás	
10	500	5	5	5	5	5	+
	250	5	5	5	5	5	---+
	100	5	5	5	5	5	-
	50	5	5	5	5	4	-
11	500	5	5	5	5	5	+
	250	5	5	5	5	5	---+
	100	5	5	5	5	5	-
	50	5	5	5	4	5	-
12	500	5	5	5	5	5	+
	250	5	4	5	5	4	---+
	100	5	4	5	4	4	-
	50	4-5	4	5	4	4	-
13	500	5	5	5	5	5	+
	250	5	5	5	5	5	---+
	100	5	5	5	5	5	-
	50	5	5	5	4	5	-
26	500	5	5	5	5	5	+
	250	5	5	5	5	5	---+
	100	5	5	5	5	4	-
	50	5	4	5	4	4	-
28	500	5	5	5	5	4	+
	250	5	5	5	5	4	---+
	100	5	5	5	5	3	-
	50	4-5	4	5	4	3	-
A	500	5	5	5	5	5	+
	250	5	5	5	4	5	---+
	100	4	5	5	3	5	-
	50	3	5	5	2	4	-

2. hatástani példa

Herbicid hatás vizsgálata szántóföldi talaj kezelésével

16×10 cm² felületű és 7 cm mélységű kádatok szántóföldi talajjal töltünk meg és bevetjük déli ujjas muhar, fehér libatop, kakaslábfű, illetve szójabab és kukorica magokkal. A kádatok ezután 1 cm vastagságban befedjük a talajjal. A következő napon a formálási példák szerint nedvesíthető porrá vagy emulgeálható koncentrátummá formált találmány szerinti vegyületek hígított oldataival egyenletesen megöntözzük a fedőtálat, 2000, 1000 és 500 g/ha előre meghatározott dózisokban. 20 nap elteltével kiértékeljük a gyomok elleni herbicid aktivitást és a

szója, illetve kukorica elleni károsító hatást az 1. hatástani példában ismertetett kiértékelő rendszer alkalmazásával. Az eredményeket a 3. táblázatban közöljük.

3. táblázat
Herbicid hatás vizsgálata talaj kezelésével

Vizsgált vegyület száma	Alkalmazási dózis (g/ha)	Herbicid aktivitás			Károsítás	
		Ujjas muhar	Fehér libatop	Kakaslábfű	Szójabab	Kukorica
10	2000	5	5	5	+	---+
	1000	5	5	5	+	-
	500	5	5	5	---+	-
11	2000	5	5	4	+	---+
	1000	3-4	5	3	+	-
	500	3	4	2-3	---+	-
12	2000	5	5	5	++	+
	1000	5	5	5	+	---+
	500	4	5	5	+	-
13	2000	5	5	4	+	---+
	1000	3-4	5	3-4	---+	-
	500	3	4	3	-	-
26	2000	5	5	5	++	+++
	1000	5	5	5	+	++
	500	5	5	5	+	+
28	2000	5	5	5	+	+
	1000	5	5	5	---+	---+
	500	5	5	5	-	---+
A	2000	5	5	5	++	++
	1000	4	5	5	++	+
	500	3	4	4	+	+

3. hatástani példa

Herbicid hatás vizsgálata levélzet kezelésével

16×11 cm² felületű és 7 cm mélységű kádatok szántóföldi talajjal töltünk meg, és bevetjük déli ujjas muhar, fehér libatop, kakaslábfű és szójabab magokkal. 15 nap elteltével a találmány szerinti formálási példa szerint előállított nedvesíthető por vagy emulgeálható koncentrátum készítmény híg oldatával permetezési kezelést végzünk, a kipermetezett oldat előre meghatározott koncentrációban tartalmazza a vizsgálandó vegyületeket, és a kipermetezett oldat mennyisége 100 liter/ha.

4. táblázat
Herbicid hatás vizsgálata levélzet kezelésével

Vizsgált vegyület száma/jele	Hatóanyag koncentrációja (ppm)	Herbicid aktivitás		
		Ujjas muhar	Fehér libatop	Kakaslábfű
10	1000	5	5	5
	200	5	5	5
	50	4	5	5
11	1000	5	5	5
	200	5	5	5
	50	4	5	4
12	1000	5	5	5
	200	5	5	5
	50	4	5	5

Vizsgált vegyület száma/jele	Hatóanyag koncentrációja (ppm)	Herbicid aktivitás		
		Ujjas muhar	Fehér libatop	Kakaslábfi
13	1000	5	5	5
	200	5	5	5
	50	4	5	4
26	1000	5	5	5
	200	5	5	5
	50	4	5	5
28	1000	5	5	5
	200	5	5	5
	50	4	5	5
A	1000	5	5	5
	200	4-5	5	5
	50	2	4-5	4

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás a heterociklusos csoporttal szubsztituált (I) általános képletű, benzolszármazékok – a képletben R jelentése adott esetben 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 3–8 szénatomos cikloalkilcsoport,

X jelentése halogénatom, és

Z jelentése (a) vagy (b) képletű csoport – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I-1) általános képletű N-(szubsztituált fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-ftálimid-származékok – a képletben

R jelentése adott esetben 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 3–8 szénatomos cikloalkilcsoport, és

X jelentése halogénatom – előállítására

a) egy (II) általános képletű anilinszármazékok – a képletben

R és X jelentése a tárgyi körben megadott –

3,4,5,6-tetrahidro-ftálsavanhidriddel reagáltatunk, vagy

b) egy (X) általános képletű fenolszármazékok – a képletben

X jelentése a tárgyi körben megadott –

egy (VI) általános képletű vegyülettel – a képletben

R jelentése a tárgyi körben megadott, és

Y jelentése klór-, bróm- vagy jódatom, vagy metil-szulfonil-oxi-, vagy p-toluolszulfonil-oxi-csoport – reagáltatunk bázis jelenlétében, vagy az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (I-2) általá-

nos képletű 2N-(szubsztituált-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-származékok – a képletben

R jelentése adott esetben 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 3–8 szénatomos cikloalkilcsoport, és

X jelentése halogénatom – előállítására

c) egy (XIV) általános képletű hidrazinszármazékok – a képletben

R és X jelentése a tárgyi körben megadott –

10 egy (XV) általános képletű ciklohexanon-2-karbonsav-észterrel – a képletben

R³ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport –

reagáltatunk, majd a kapott (XII) általános képletű indazol-származékok – a képletben

15 R és X jelentése a tárgyi körben megadott –

egy klórozó szerrel reagáltatjuk, vagy

d) egy (XIII) általános képletű fenolszármazékok – a képletben

X jelentése a tárgyi körben megadott –

20 egy (VI) általános képletű vegyülettel – a képletben

R jelentése a tárgyi körben megadott, és

Y jelentése klór-, bróm- vagy jódatom, vagy metil-szulfonil-oxi- vagy p-toluol-szulfonil-oxi-csoport – reagáltatunk bázis jelenlétében.

25 2. Herbicid készítmények, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként legfeljebb 95 tömeg% mennyiségben egy heterociklusos gyűrűvel szubsztituált (I) általános képletű benzolszármazékok – a képletben

R jelentése adott esetben 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 3–8 szénatomos cikloalkilcsoport,

X jelentése halogénatom, és

Z jelentése (a) vagy (b) képletű csoport – tartalmaznak, mezőgazdaságilag elfogadható hordozó-és/vagy egyéb segédanyaggal kombinálva.

30 3. A 2. igénypont szerinti herbicidkészítmények, *azzal jellemezve*, hogy a hatóanyag (I) általános képletben

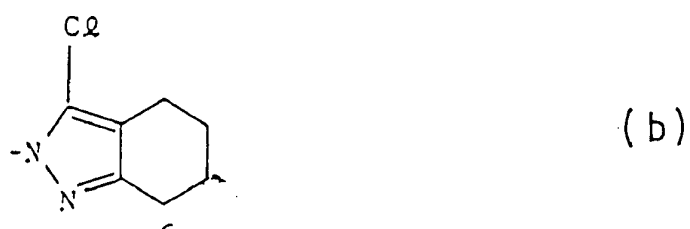
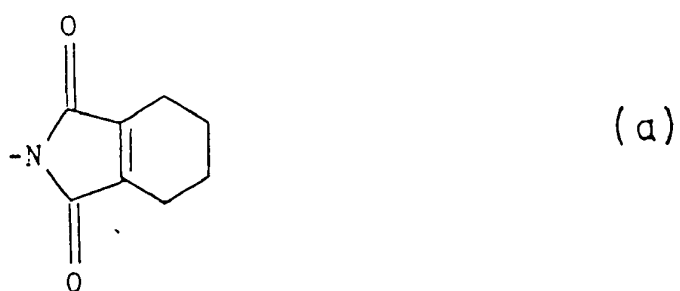
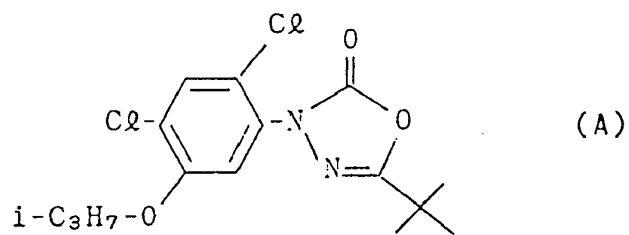
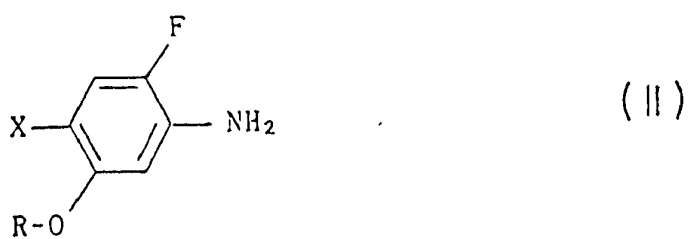
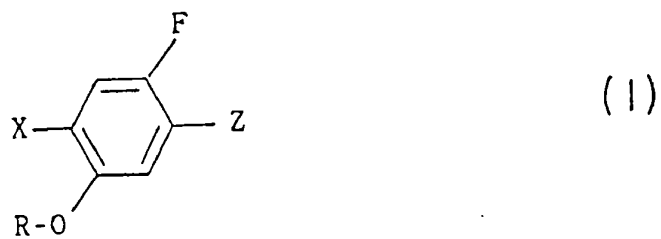
R jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált ciklopentilcsoport.

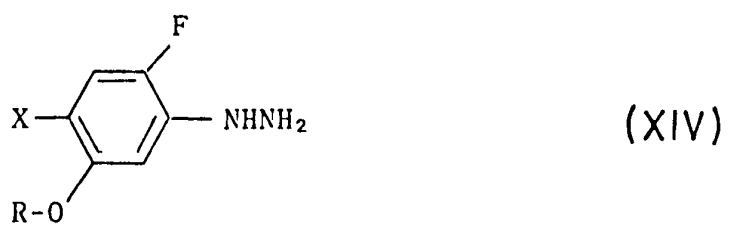
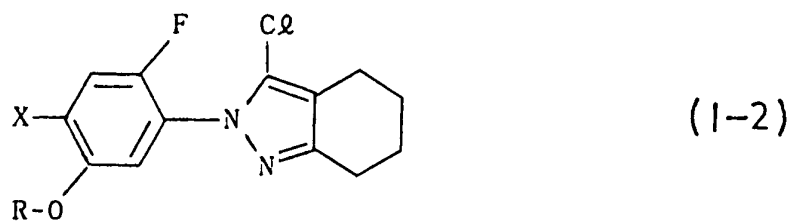
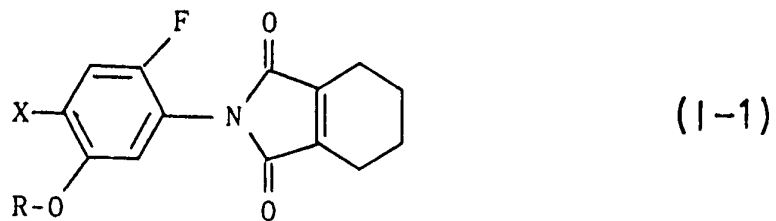
40 4. A 2. vagy 3. igénypont szerinti herbicidkészítmények, *azzal jellemezve*, hogy a hatóanyag (I) általános képletben

Z jelentése (a) képletű csoport.

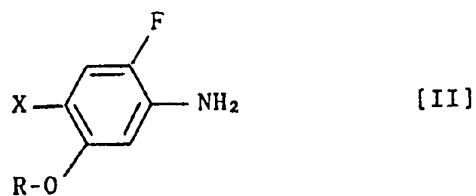
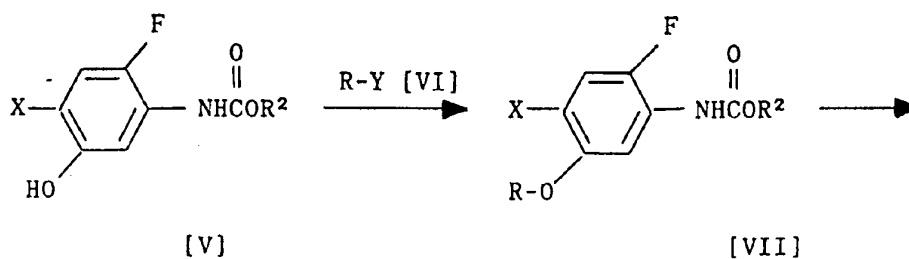
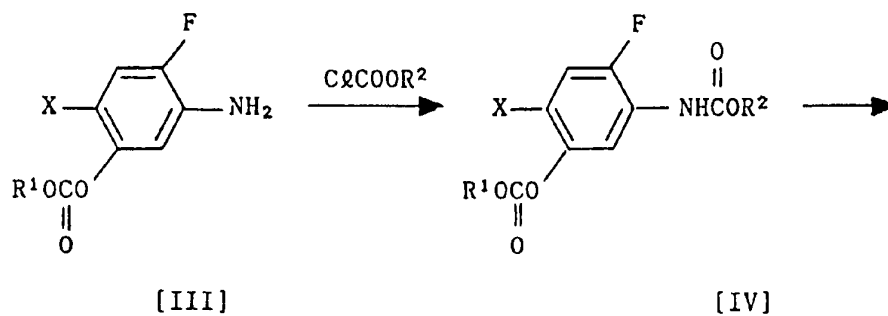
45 5. A 2. vagy 3. igénypont szerinti herbicidkészítmények, *azzal jellemezve*, hogy a hatóanyag (I) általános képletben

Z jelentése (b) képletű csoport.

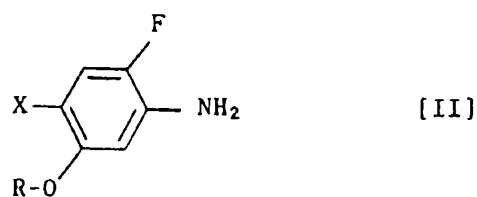
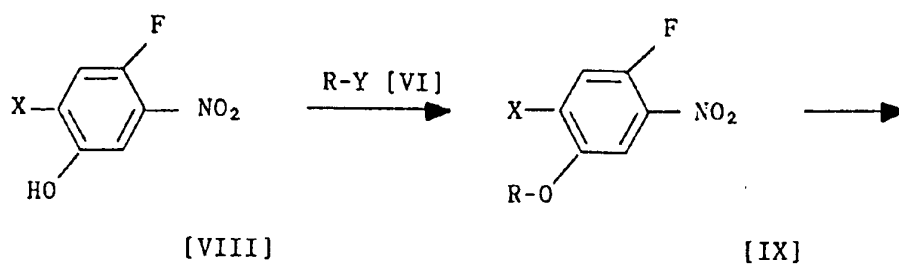




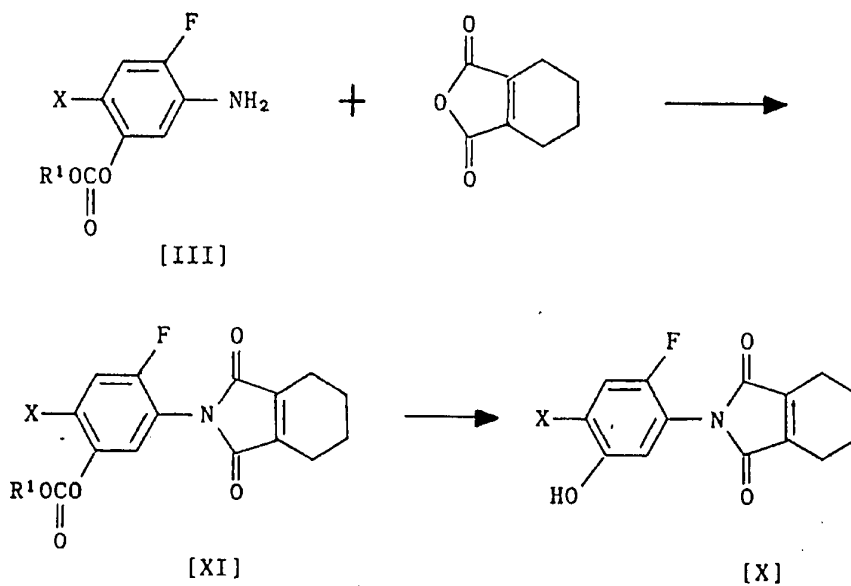
1. reakcióvázlat



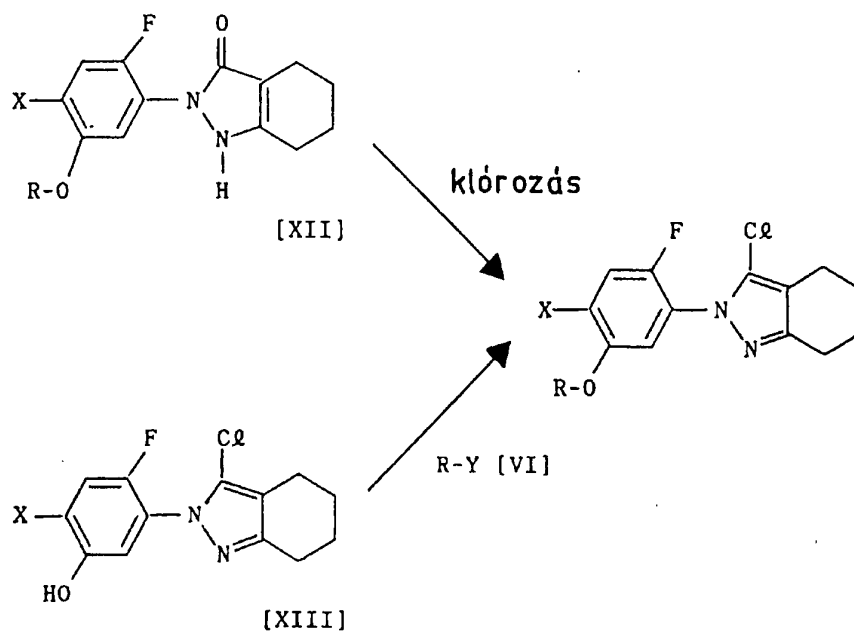
2. reakcióvázlat



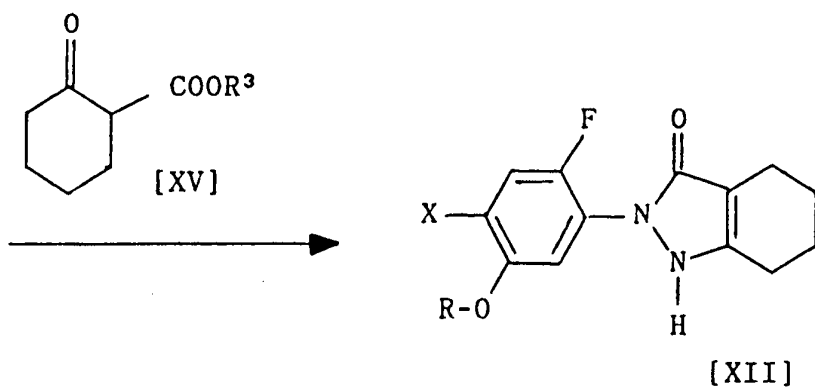
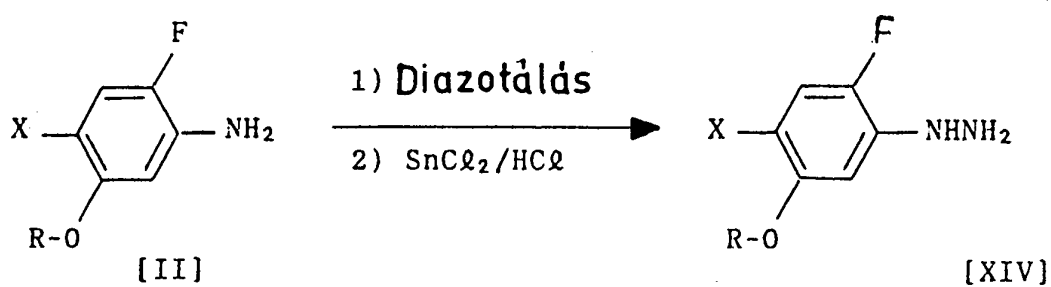
3. reakcióvázlat



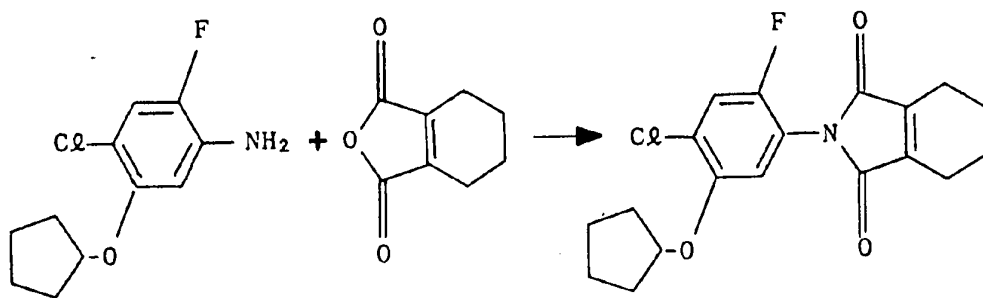
4. reakcióvázlat



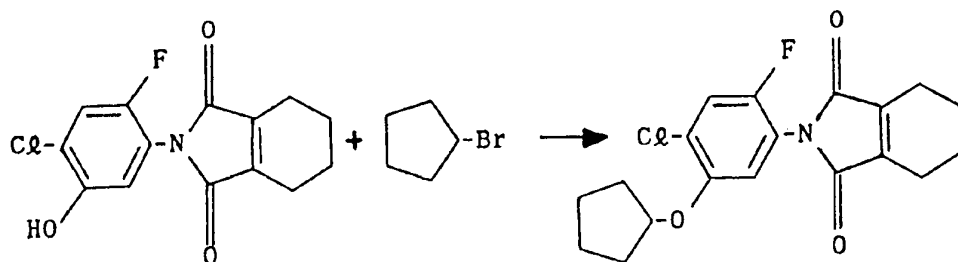
5. reakcióvázlat



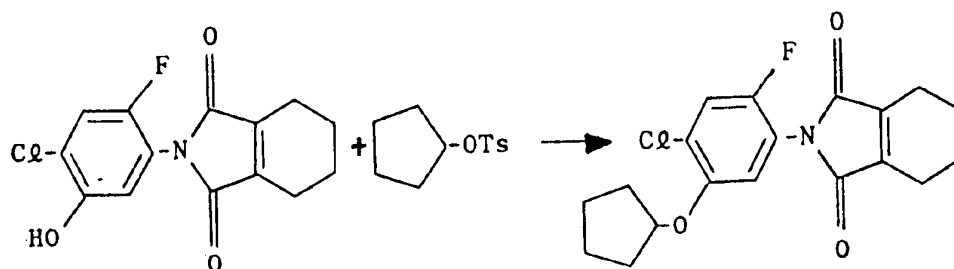
6. reakcióvázlat



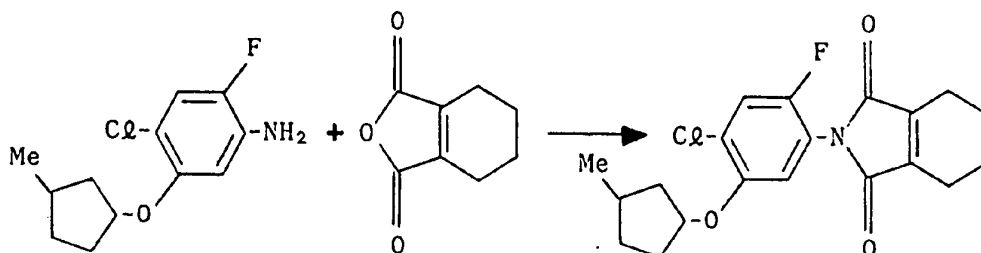
7. reakcióvázlat



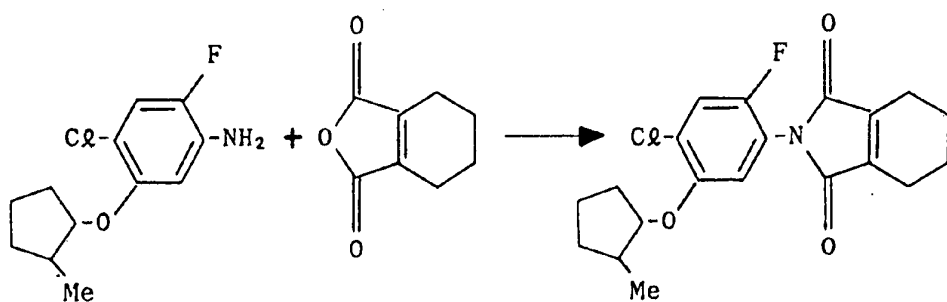
8. reakcióvázlat



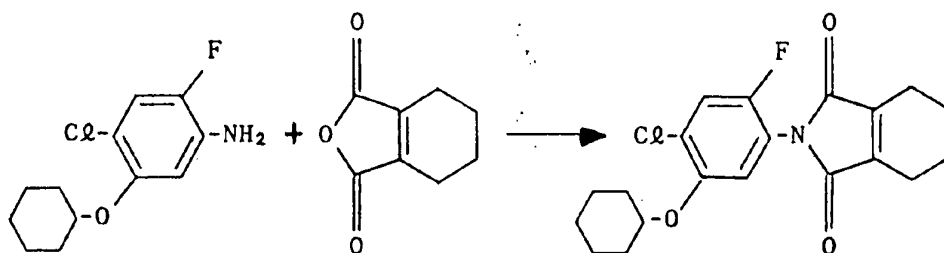
9. reakcióvázlat



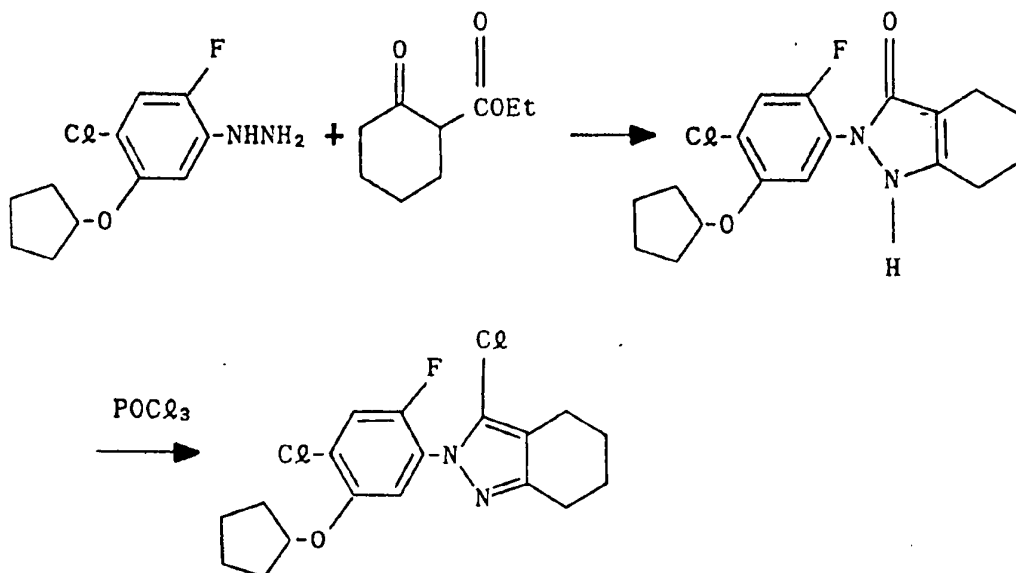
10. reakcióvázlat



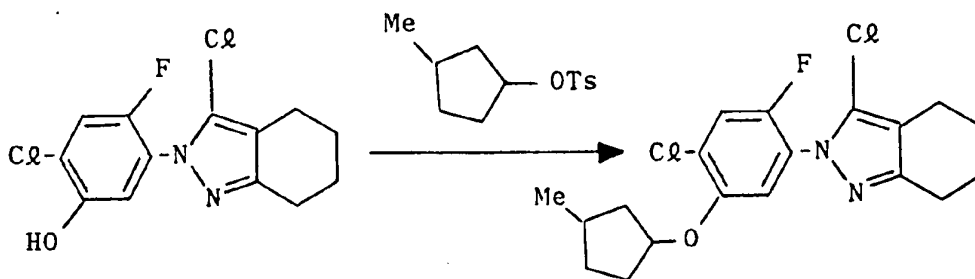
11. reakcióvázlat



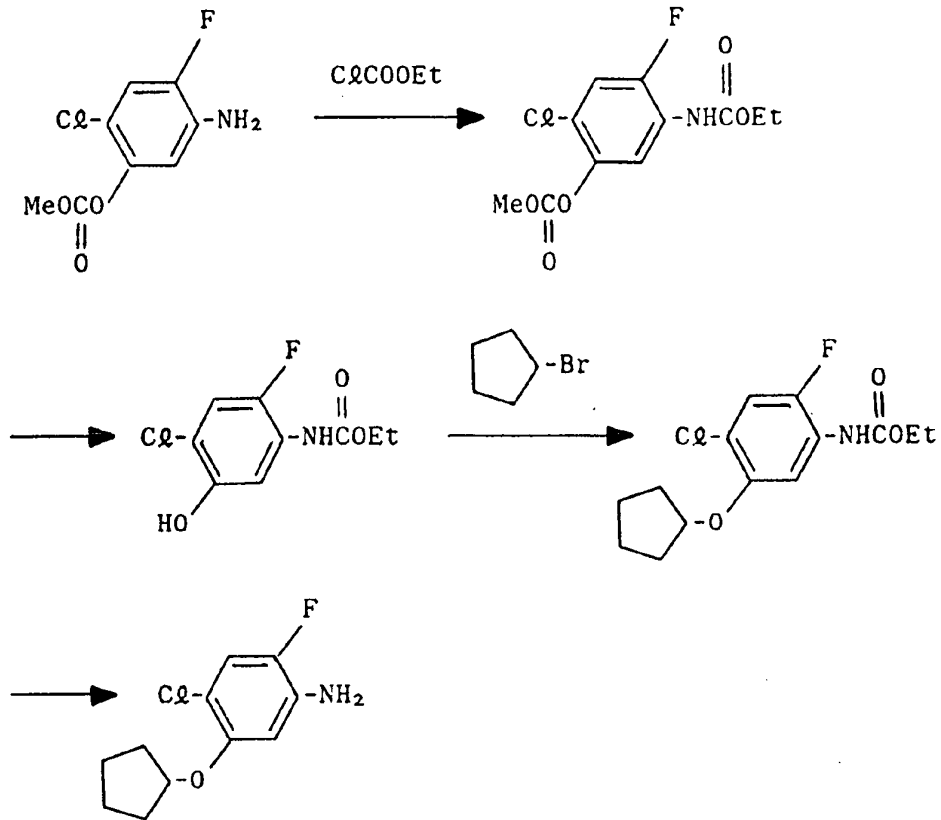
12. reakcióvázlat



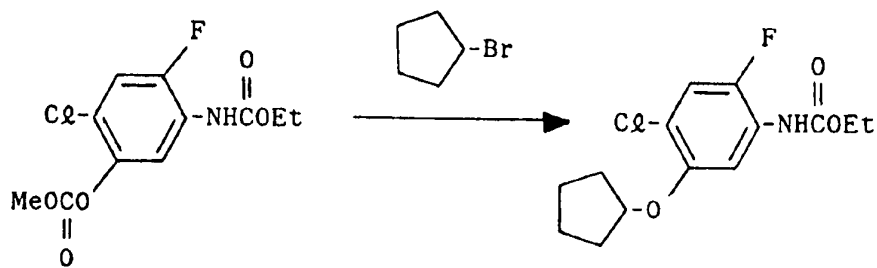
13. reakcióvázlat



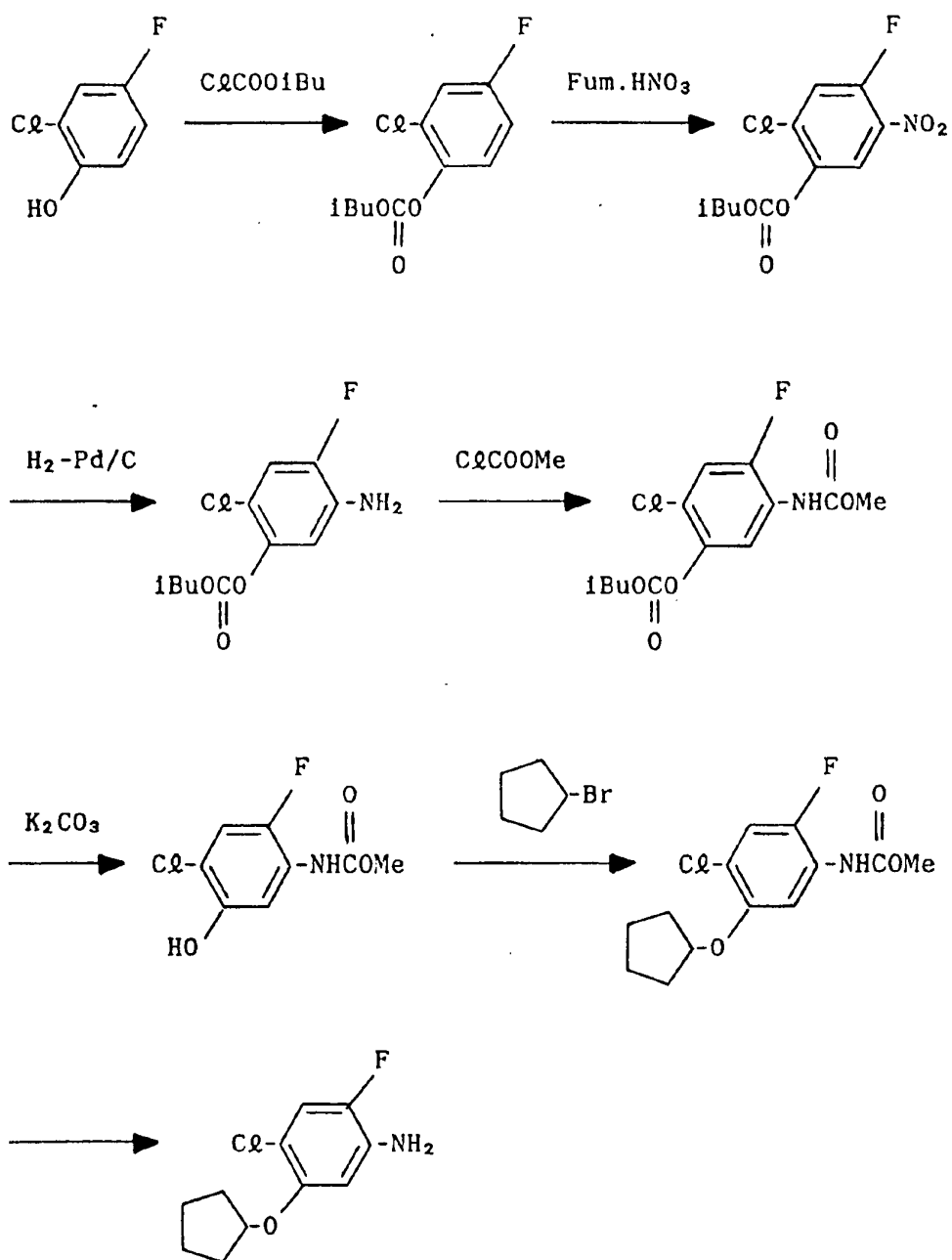
14. reakcióvázlat



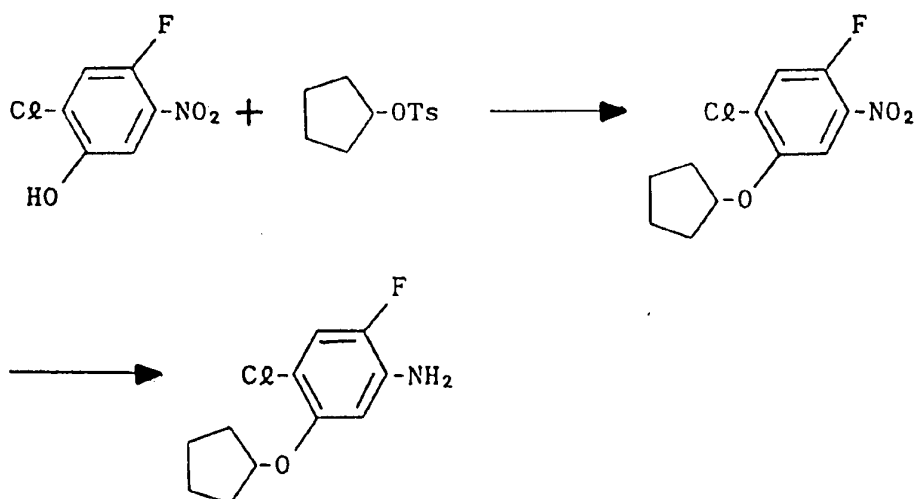
15. reakcióvázlat



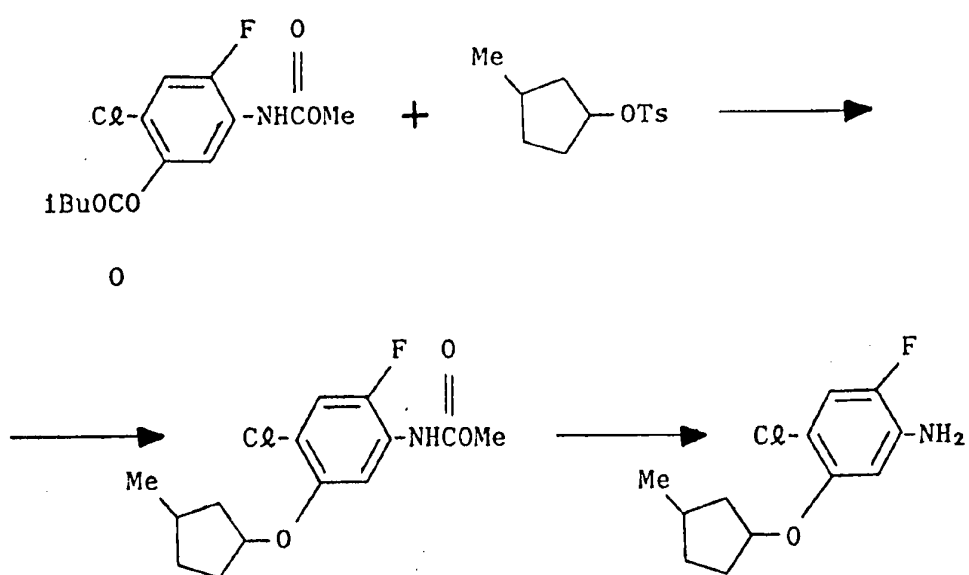
16. reakcióvázlat



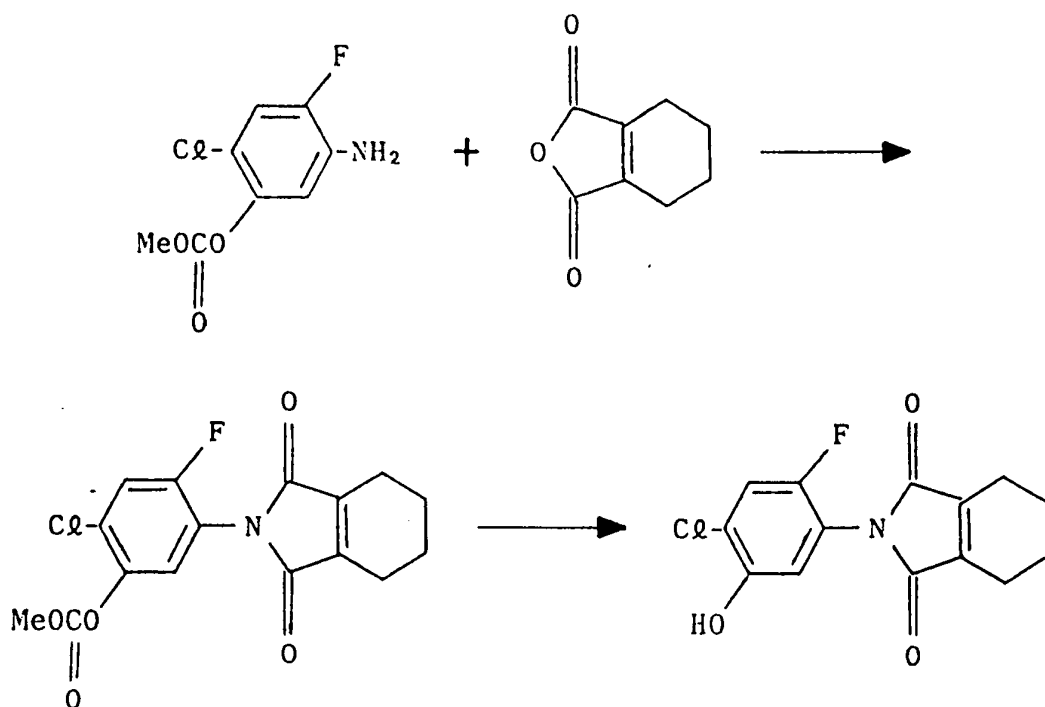
17. reakcióvázlat



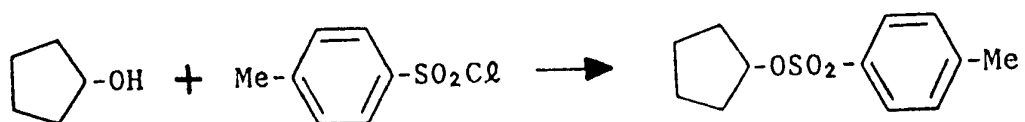
18. reakcióvázlat



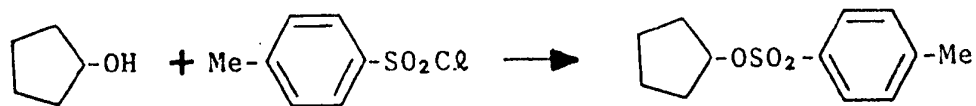
19. reakcióvázlat



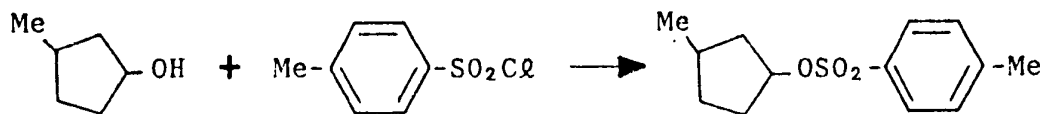
20. reakcióvázlat



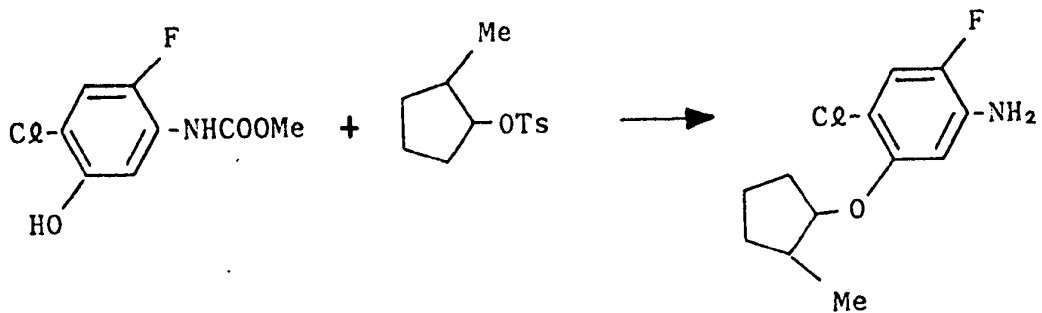
21. reakcióvázlat



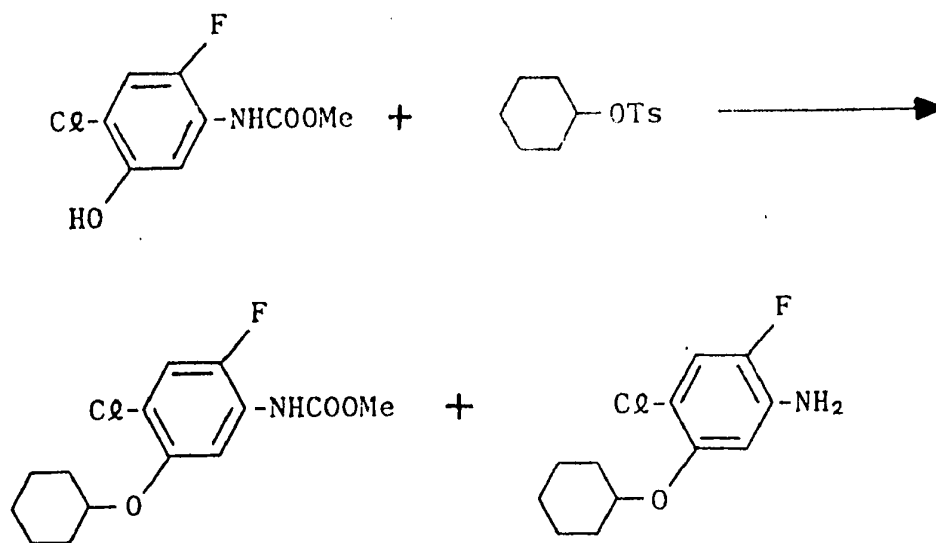
22. reakcióvázlat



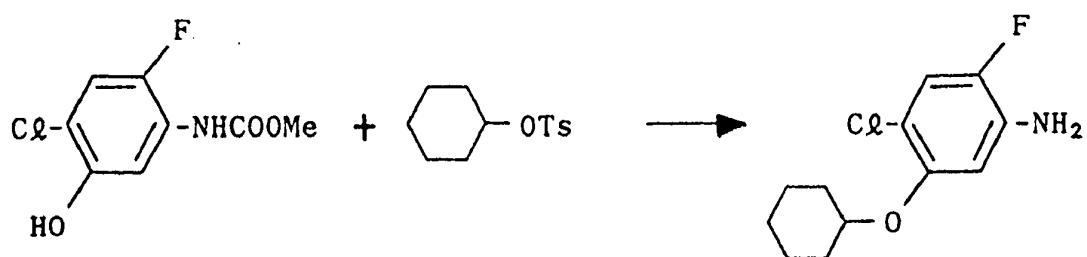
23. reakcióvázlat



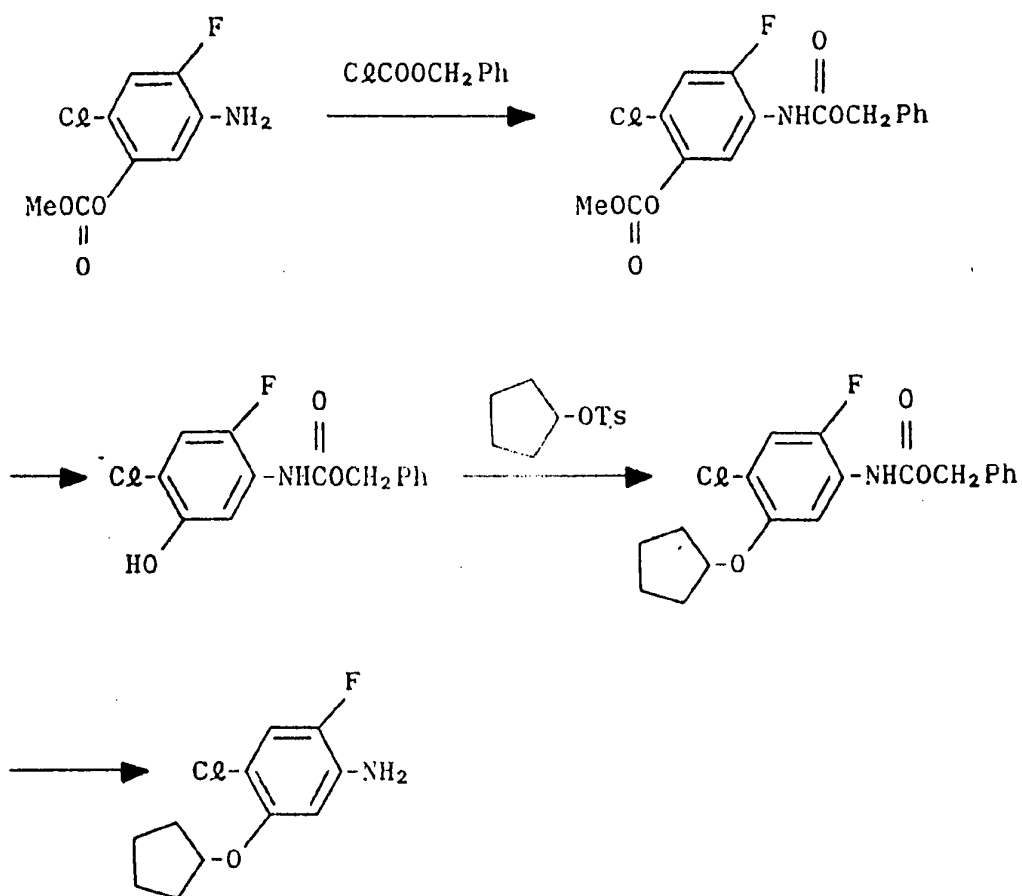
24. reakcióvázlat



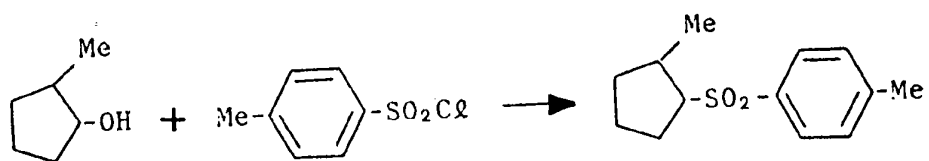
25. reakcióvázlat



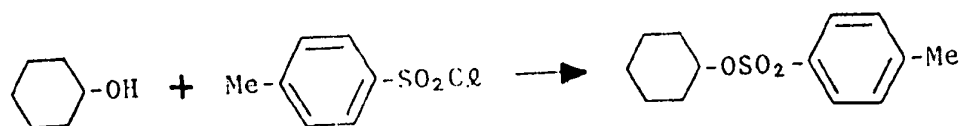
26. reakcióvázlat



27. reakcióvázlat



28. reakcióvázlat



29. reakcióvázlat

