



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75888 (13) C2
(51) МПК
C07D 239/60 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 4,6-ДИМЕТОКСИ-2-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)-1,3-ПІРИМІДИНУ

1

(21) 2003021454
(22) 19.07.2001
(24) 15.06.2006
(86) РСТ/ЕР01/08373, 19.07.2001
(31) 1439/00
(32) 21.07.2000
(33) СН
(46) 15.06.2006, Бюл. № 6, 2006 р.
(72) Джау Беат, СН, Урвайлер Бернхард, СН
(73) СІНГЕНТА ПАРТІСІПЕЙШНС АГ, СН
(56) US 5 149 357, 22.09.1992
(57) 1. Спосіб одержання 4,6-диметокси-2-(метилсульфоніл)-1,3-піримідину, який включає реакцію 4,6-дихлор-2-(метилтіо)-1,3-піримідину в інертному органічному розчиннику з метоксидом лужного металу, перенесення одержаного 4,6-диметокси-2-(метилтіо)-1,3-піримідину у водне кисле середовище і наступне окислення цієї сполуки, де за окисненням здійснюють стадію очищення, на якій рН водної кислої реакційної суміші водною основою доводять до інтервалу від 5 до 8 та суміш перемішують.
2. Спосіб за п. 1, у якому окислення здійснюють у присутності каталізатора.
3. Спосіб за п. 1 або 2, у якому стадію очищення здійснюють у присутності органічного розчинника.
4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, у якому як водну основу використовують гідроксид.
5. Спосіб за п. 4, у якому як гідроксид використовують гідроксид лужного металу.
6. Спосіб за п. 5, у якому використовують 30 %-ний водний розчин гідроксиду натрію.
7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, у якому інтервал рН становить від 6 до 7.
8. Спосіб за п. 3, у якому органічний розчинник є таким, що не змішується з водою.
9. Спосіб за п. 8, у якому органічним розчинником є ароматичний вуглеводень.
10. Спосіб за п. 9, у якому як ароматичний вуглеводень використовують бензол, толуол або ізомерні ксилоли.
11. Спосіб за п. 10, у якому використовують толуол.
12. Спосіб за п. 8, у якому міжфазний каталізатор міститься в кількостях від 0,1 до 10 мол. % у перерахунку на продукт 4,6-диметокси-2-(метилсульфоніл)-1,3-піримідин.

2

13. Спосіб за п. 12, у якому як міжфазний каталізатор використовують триаприлметиламонійхлорид (продукт Aliquat 336).
14. Спосіб за п. 8, у якому органічним розчинником є толуол, а міжфазним каталізатором є триаприлметиламонійхлорид (продукт Aliquat 336), який використовують у кількостях від 0,5 до 5 мол. % у перерахунку на одержуваний продукт.
15. Спосіб за п. 3, у якому органічний розчинник є таким, що змішується з водою.
16. Спосіб за п. 15, у якому органічним розчинником є спирт.
17. Спосіб за п. 16, у якому як спирт використовують метанол або етанол.
18. Спосіб за п. 1 або 2, у якому як водну основу використовують гідроксид лужного металу, який додають по краплях з перемішуванням при реакційних температурах від 10 до 90°C у водну кислоту реакційну суміш доти, поки рН реакційної суміші не досягає рівня 5-8, і цю суміш перемішують у температурному інтервалі і при значенні рН, яке вказано вище, впродовж від 0,5 до 5 год.
19. Спосіб за п. 18, у якому як водну основу використовують 30 %-ний водний розчин гідроксиду натрію, який додають по краплях при реакційних температурах від 75 до 85°C у водну кислоту реакційну суміш доти, поки рН не досягає рівня 6-7, і цю суміш перемішують у температурному інтервалі від 20 до 80°C і при значенні рН, яке вказано вище, впродовж від 1 до 3 год.
20. Спосіб за п. 3, у якому як водну основу використовують гідроксид лужного металу, який додають по краплях з перемішуванням при реакційних температурах від 10 до 90°C у водну кислоту реакційну суміш доти, поки рН реакційної суміші не досягає рівня 5-8, додають органічний розчинник і цю суміш перемішують у температурному інтервалі і при значенні рН, яке вказано вище, впродовж від 0,5 до 5 год.
21. Спосіб за п. 20, у якому як водну основу використовують 30 %-ний водний розчин гідроксиду натрію, який додають по краплях при реакційних температурах від 75 до 85°C у водну кислоту реакційну суміш доти, поки рН не досягає рівня 6-7, органічним розчинником, що додають, є або толуол, або метанол, або етанол, і цю суміш перемішують у температурному інтервалі від 20 до 80°C і

(13) C2

(11) 75888

(19) UA

при значенні рН, яке вказано вище, впродовж від 1 до 3 год.

22. Спосіб за п. 15, у якому органічний розчинник, який змішується з водою, додають у пропорції від 5 до 50 мас. % у перерахунку на водну кислоту реакційну суміш.

23. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, у якому проміжний продукт 4,6-диметокси-2-(метилтіо)-1,3-піримідин не виділяють.

24. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, у якому окислення і стадію очищення здійснюють у одній і тій же

реакційній посудині за принципом процесу в одному реакторі.

25. Спосіб одержання 4,6-диметокси-2-(метилсульфоніл)-1,3-піримідину окисленням 4,6-диметокси-2-(метилтіо)-1,3-піримідину у водному кислому середовищі, після чого відбувається стадія очищення за будь-яким з пп. 1-3.

26. Спосіб за п. 25, у якому окислення здійснюють у присутності каталізатора.

Винахід стосується нового способу одержання 4,6-диметокси-2-(метилсульфоніл)-1,3-піримідину, що не містить побічних продуктів, і його застосування як проміжного продукту при одержанні похідних 7-[(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)тіо]нафталіду, які мають гербіцидні властивості.

Способи одержання 2-алкілсульфонілпіримідинових похідних, які є дизайнірованными в 4- і 6-положеннях, уже відомі [з EP-A 0209779, J.Org.Chem. 26, 792 (1961) і Pestic.Sci. 47, 115 (1996)]. Деякі з описаних способів здійснюють складним шляхом, за допомогою багатьох окремих реакційних стадій, з виділенням відповідних проміжних продуктів. Так, наприклад, у першому з двох документів описане окислення до відповідних 2-алкілсульфонілпіримідинових похідних введенням газоподібного хлору в двофазну систему (приклад II-1, стор.15) або розчин в абсолютному спирті 2-алкілтіопіримідинових похідних [наприклад, 4,6-дихлор-2-(метилсульфоніл)піримідину (сполука XXXVII), стор.802]. У Pestic.Sci. описані як реакція 4,6-дихлор-2-(алкілтіо)-1,3-піримідину з алкоксидом натрію з одержанням відповідних 4,6-діалкоксизаміщених 2-алкілтіопіримідинових похідних, так і їх окислення з одержанням відповідних 4,6-діалкокси-2-(алкілсульфоніл)-1,3-піримідинів продуктом Охоне або пероксидом водню в присутності вольфрамату натрію як каталізатора. Чистий кінцевий продукт готують перекристалізацією. Однак вихід і ступінь чистоти продуктів, що при цьому спостерігаються, для промислових процесів одержання найчастіше виявляються незадовільними. Більш того, методи виділення й очищення є економічно не вигідними і пов'язані з великими витратами на обладнання.

Метою даного винаходу є усунення цих недоліків і розробка більш простого способу, який прийнятний для промислового застосування. Було встановлено, що 4,6-диметокси-2-(метилсульфоніл)-1,3-піримідин може бути одержаний простим шляхом з високими виходами і ступенем чистоти, особливо вигідним з економічної й екологічної точок зору з 4,6-дихлор-2-(метилтіо)-1,3-піримідину реакцією цієї останньої сполуки з метоксидом лужного металу, окисленням одержаного 4,6-диметокси-2-(метилтіо)-1,3-піримідину без виділення безпосередньо до відповідного 2-метилсульфонілпіримідинового похідного і його виділення на наступній стадії очищення в тій же реакційній посудині за принципом процесу в одному реакторі від будь-яких побічних продуктів, які утворюються, надаючи можливість для безпосе-

реднього використання, наприклад, при одержанні гербіцидів відповідно [до EP-B 0447506].

Відповідно за даним винаходом пропонується спосіб одержання 4,6-диметокси-2-(метилсульфоніл)-1,3-піримідину реакцією 4,6-дихлор-2-(метилтіо)-1,3-піримідину в інертному органічному розчиннику з метоксидом лужного металу, перенесенням одержаного 4,6-диметокси-2-(метилтіо)-1,3-піримідину у водне кисле середовище і наступне окислення цієї сполуки в присутності, якщо це прийнятно, каталізатора, де за окисленням відбувається стадія очищення, на якій значення рН водної кислотої реакційної суміші водною основою доводять до інтервалу від 5 до 8 і перемішують або в присутності, або за відсутності органічного розчинника.

На першій стадії (схема реакції 1) в інертному органічному розчиннику, такому, як вуглеводень, наприклад в ароматичному вуглеводні, такому, як бензол, толуол і ізомерні ксилоли, переважно в толуолі, відповідним чином проводять реакцію 4,6-дихлор-2-(метилтіо)-1,3-піримідину з метоксидом лужного металу при реакційних температурах від 0°C до точки кипіння використовуваного розчинника, переважно при температурах від 20 до 60°C.

Як метоксид лужного металу в переважному варіанті використовують метоксид натрію або метоксид калію, а особливо переважно 30%-ний розчин метоксиду натрію в метанолі або твердий метоксид натрію (наприклад, 95%-ний), де для реакції заміщення використовують від 2 до 3 молярних екв., переважно від 2,05 до 2,50 молярних екв., метоксиду, у перерахунку на 1 моль 4,6-дихлор-2-(метилтіо)-1,3-піримідину. У попередньо завантажений розчин 4,6-дихлор-2-(метилтіо)-1,3-піримідину у вказаному температурному інтервалі протягом від 2 до 6 год відповідним чином по краплях додають розчин метоксиду або додають відповідно твердий метоксид і потім реакційну суміш перемішують при температурі від 50 до 60°C протягом від 5 до 10 год. або доти, поки вже більше неможливо знайти вихідний матеріал.

Після закінчення цього часу реакції утворену суміш підготовляють для окислення на другій стадії. Для оптимізації виходу продукту спочатку можна відігнати під зниженим тиском деяку кількість метанолу, що міститься в реакційній суміші, причому після відгону від 50 до 90% від загальної кількості метанолу дистиляцію завершують. Потім у кінцеву реакційну суміш додають воду й інертний органічний розчинник, який не змішується з водою і утворює азеотроп, наприклад толуол, і всю суміш

нагрівають з перемішуванням до температури від 30 до 80°C, переважно від 30 до 60°C. Після охолодження водну фазу відділяють і для оптимізації виходу продукту ще раз змішують з інертним органічним розчинником і нагрівають з перемішуванням до температури від 30 до 80°C, переважно від 30 до 60°C. Після охолодження водну фазу відділяють і викидають, а обидві органічні фази об'єднують і в істотному ступені випарюють під зниженим тиском. До одержаного залишку додають воду, нагріту до температури від 40 до 80°C, і весь залишок органічного розчинника відганяють азеотропно перегонкою доти, поки в дистилляті може бути виявлена лише вода.

Окислення одержаного 4,6-диметокси-2-(метилтіо)-1,3-піримідину на другій стадії (схема реакції 1) відповідним чином проводять у протонному розчиннику або суміші протонних розчинників і, залежно від використовуваного окисника, у присутності, якщо це прийнятно, каталізатора.

Таким чином, у приготувану водну реакційну суміш з першої стадії концентровану кислоту, таку, як карбонова кислота, наприклад 100%-на оцтова кислота, доцільним шляхом додають доти, поки не утвориться водний розчин відповідної карбонової кислоти концентрацією від 1 до 80%, переважно від 2 до 10%. З цією метою, залежно від використовуваного окисника, додають від 0,1 до 0,2 мол. % у перерахунку на 4,6-диметокси-2-(метилтіо)-1,3-піримідин каталізатора, такого, як вольфрамат, наприклад вольфрамат натрію, і цю суміш нагрівають до температури від 70 до 90°C, переважно від 75 до 80°C. Потім по краплях додають від 2 до 4 молів, переважно від 2,1 до 3 молів, у перерахунку на 4,6-диметокси-2-(метилтіо)-1,3-піримідин окисника, такого, як пероксид, наприклад 20-35%-ний розчин пероксиду водню. Вказану реакційну температуру процесу екзотермічного окислення підтримують протягом від 1 до 6 год. або доти, поки до метилсульфонілпіримідину не окислиться весь метилтіопіримідин або метилсульфоксидпіримідин.

Після завершення окислення надлишок окисника, що міститься в реакційній суміші, руйнують за звичайним методом, який відомий фахівцю в даній галузі техніки, наприклад додаванням 40%-ного водного розчину бісульфіту натрію в реакційну суміш доти, поки вже більше неможливо знайти окисник (тест із йодидом калію/крохмалем), і оброблену таким шляхом реакційну суміш підготовляють для наступної стадії очищення, яку здійснюють у тій же реакційній посудині.

Одна особливість послідовності реакцій відповідно до винаходу полягає в стадії очищення, яку здійснюють за принципом процесу в одному реакторі, у тій же реакційній посудині, і яка обумовлює великі переваги для промислових процесів, оскільки в результаті можна уникнути складного розділення і стадій очищення і зменшити витрати на обладнання.

З цією метою спочатку при температурі від 10 до 90°C рН водної кислої реакційної суміші, одержаної при здійсненні попередньої двостадійної послідовності реакцій, водною основою доводять до інтервалу 5-8, а потім або відповідно до

варіанту А) цю одержану водну фазу перемі-

шують у температурному інтервалі від 10 до 90°C і при вказаному значенні рН протягом від 0,5 до 5 год., або

варіанту Б) змішують з інертним органічним розчинником, який не змішується з водою, таким, як ароматичний вуглеводень, наприклад бензол, толуол або ізомерні ксилоли, і утворену двофазну систему перемішують з додаванням, якщо це прийнятно, міжфазного каталізатора в температурному інтервалі від 10 до 90°C і при вказаному значенні рН протягом від 0,5 до 5 год., або

варіанту В) змішують з органічним розчинником, який змішується з водою, наприклад зі спиртом, з приготуванням у такий спосіб водної органічної однофазної системи, яку перемішують у температурному інтервалі від 10 до 90°C і при вказаному значенні рН протягом від 0,5 до 5 год.

Під час здійснення цієї стадії побічні продукти, які утворилися в кількості <10%, конкретно 2,4-біс(метилсульфоніл)-6-метокси-1,3-піримідин, гідролізують до водорозчинних побічних продуктів, конкретно до 2-гідрокси-4-(метилсульфоніл)-6-метокси-1,3-піримідину і 6-гідрокси-2-(метилсульфоніл)-4-метокси-1,3-піримідину, за зменшенням і збільшенням кількостей яких з часом відповідно в органічній фазі й у водній фазі можна стежити безпосередньо, наприклад за допомогою ГХ, ВЕРХ або ТШХ (схема реакції 2).

Переважаючою водною основою є водний розчин гідроксиду, наприклад гідроксиду лужного металу. Перевагу надають використанню 30%-ного водного розчину гідроксиду натрію. Прийнятним ароматичним вуглеводнем, який не змішується з водою, відповідно до варіанту Б) є, зокрема, толуол, а прийнятними органічними розчинниками, які змішуються з водою, відповідно до варіанту В) є, зокрема, метанол і етанол.

У випадку варіанту А) після перемішування у водній фазі (гідроліз) існує можливість або у варіанті АБ) додавати інертний органічний розчинник, який не змішується з водою, і, якщо це прийнятно, міжфазний каталізатор, як у варіанті Б), або у варіанті АВ) додавати органічний розчинник, який змішується з водою, як сказано у варіанті В), з метою спростити виділення продукту з наступними перемішуванням одержаної двофазної [варіант А)+АБ)] або водно-органічної однофазної системи [варіант А)+АВ)] протягом від 5 до 15хв. і проводити обробку аналогічно до того, як це викладено відповідно у варіантах Б) і В).

У випадку двофазної системи відповідно до варіанту Б) або А)+АБ) водну фазу відділяють і для завершення екстракції необхідної, цільової сполуки ще раз змішують з тим же органічним розчинником, який не змішується з водою, як це викладено вище, і всю двофазну систему перемішують протягом від 5 до 15хв. Після охолодження водну фазу відділяють, обидві органічні фази об'єднують і органічний розчинник відганяють під зниженим тиском. Схема реакції 2 ілюструє цей спосіб збагачення [варіанти В) і А)+АВ)].

Прийнятні міжфазні каталізатори для варіантів Б) і А)+АБ) являють собою, наприклад, каталізатори, перераховані [в Angew.Chem., Int.Ed.Engl. 13, 170-179 (1974)], зокрема четвертинні амонієві солі, наприклад тетраалкіламонійгалогеніди, зокрема

трикаприлметиламонійхлорид (продукт Aliquat 336). Міжфазні каталізатори прискорюють гідроліз побічних продуктів, а як сольобілізатори підвищують ефективність розчинення цих гідролізованих побічних продуктів у водній фазі. Міжфазні каталізатори використовують у кількостях від 0,1 до 10 мольних % у перерахунку на продукт, 4,6-диметокси-2-(метилсульфоніл)-1,3-піримідин.

Відповідно до варіантів В) і А)+АВ) необхідна, цільова сполука знаходиться у формі суспензії, яка має низьку водорозчинність і може бути легко виділена з водної органічної фази фільтруванням, тоді як гідролізовані і водорозчинні побічні продукти, наприклад 2-гідрокси-4-(метилсульфоніл)-6-метокси- і 6-гідрокси-2-(метилсульфоніл)-4-метокси-1,3-піримідини, залишаються в розчині.

Цей спосіб збагачення [варіанти В) і А)+АВ)] ілюструє схема реакції 2.

Для оптимізації виходу продукту у варіантах В) і АВ) частку змішування з водою органічних розчинників, які додають, підтримують саме на такому рівні, при якому, з одного боку, гарантується гомогенність реакційної суміші, а з іншого боку, втрати виходу продукту виявляються настільки низькими, наскільки це можливо. Звичайно частка розчинників, які змішуються з водою, знаходиться в інтервалі від 5 до 50 мас. % у перерахунку на кількість водної кислої реакційної суміші. Якщо концентрація органічних розчинників, що змішуються з водою, виявляється занадто високою, розчинність цільової сполуки у водному середовищі зростає, у результаті чого зменшується вихід продукту.

У переважних варіантах А), Б) і В) використовується водна основа являє собою, наприклад, гідроксид, зокрема гідроксид лужного металу, який додають по краплях з перемішуванням при реакційних температурах від 10 до 90°C у водну кислоту реакційну суміш доти, поки рН реакційної суміші не досягає інтервалу від 5 до 8, після чого утворену суміш перемішують у температурному інтервалі й інтервалі рН, які вказані вище, протягом від 0,5 до 5 год. відповідно до варіанту А) без додавання органічного розчинника, відповідно до варіанту Б)

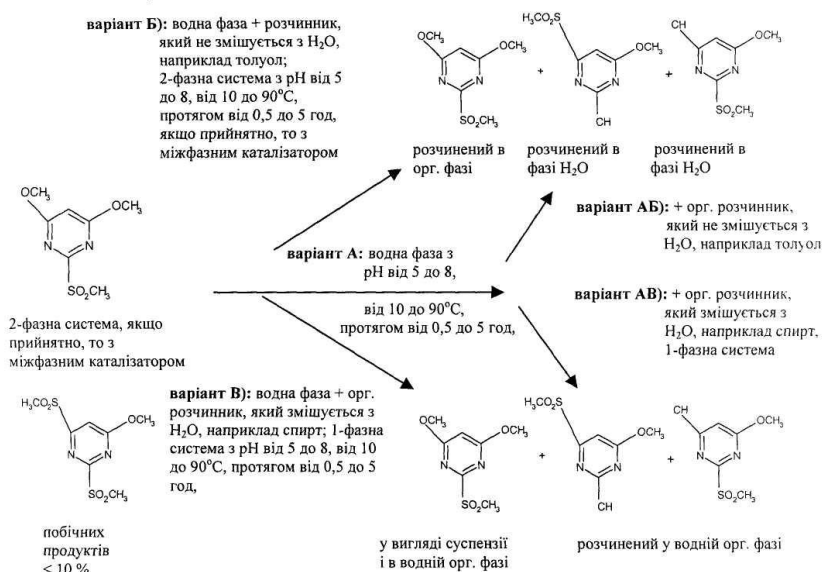
після додавання органічного розчинника, наприклад ароматичного вуглеводню, зокрема бензолу, толуолу або ізомерних ксилолів, або відповідно до варіантів В) після додавання органічного розчинника, наприклад спирту. Серед них перевагу надають тим варіантам, у яких використовується водна основа являє собою 30%-ний водний розчин гідроксиду натрію, який додають по краплях при реакційних температурах від 75 до 85°C у водну кислоту реакційну суміш доти, поки рН не досягає рівня від 6 до 7, після чого або не додають органічний розчинник [варіант А)], або додають органічний розчинник, зокрема толуол [варіант Б)] або метанол чи етанол [варіант В)], і цю суміш перемішують у температурному інтервалі від 20 до 80°C і в інтервалі рН, який вказаний вище, протягом від 1 до 3 год.

В особливо переважному варіанті Б) органічний розчинник, що не змішується з водою, який додають у водну реакційну суміш, являє собою толуол, і при цьому як міжфазний каталізатор використовують трикаприлметиламонійхлорид (продукт Aliquat 336) у кількості від 0,5 до 5 мольних % у перерахунку на одержаний 4,6-диметокси-2-(метилсульфоніл)-1,3-піримідин.

Проміжний продукт, 4,6-диметокси-2-(метилтіо)-1,3-піримідин (не виділений, схема реакції 1) є хімічно стабільним і міг би бути виділеним з реакційної суміші без яких-небудь проблем.

Відповідно як альтернатива запропонованому способу із спочатку двостадійною послідовністю реакцій одержання 4,6-диметокси-2-(метилсульфоніл)-1,3-піримідину, виходячи з 4,6-дихлор-2-(метилтіо)-1,3-піримідину, існує також можливість застосування спочатку одностадійного способу, у якому вихідний матеріал, 4,6-диметоксил-2-(метилтіо)-1,3-піримідин, окисляють у водному кислому середовищі в присутності, якщо це прийнятно, каталізатора, де стадію очищення відповідно до даного винаходу здійснюють після окислення. За даним винаходом пропонується також цей альтернативний спосіб.

Схема реакції 2



Загальний вихід виділеного продукту, 4,6-диметокси-2-(метилсульфоніл)-1,3-піримідину, звичайно становить >75%, причому ступінь чистоти кінцевого продукту становить >98%.

Вихідний матеріал, 4,6-дихлор-2-(метилтіо)-1,3-піримідин, відомий, наприклад, з J.Org.Chem. 26, 792 (1961). Точно так само відомі усі використовувані реагенти, такі, як метоксиди й окисники, і міжфазні каталізатори або вони можуть бути одержані за відомими способами.

Запропонований відповідно до винаходу спосіб відрізняється від відомих способів тим, що

1) при його здійсненні цільову сполуку, 4,6-диметокси-2-(метилсульфоніл)-1,3-піримідин, одержують з високими ступенем чистоти і виходом,

2) його можна здійснювати в багатоцільовій установці,

3) його можна здійснювати проведенням як безперервного, так і періодичного (не безперервного) процесів,

4) що стосується стадії 2 (окислення) і стадії очищення, то передбачено їх здійснення "за принципом процесу в одному реакторі",

5) його здійснення не вимагає проведення складної перекристалізації, яка пов'язана з втратою продукту,

6) його здійснення забезпечує економічно й екологічно доцільним шляхом простий і безпосередній доступ до 4,6-диметокси-2-

(метилсульфоніл)-1,3-піримідину і

7) його здійснення дозволяє проводити *in situ* наступні реакції, наприклад перетворення в 7-[(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)тіо]фталідні похідні.

Таким чином, у порівнянні з відомими способами запропонований спосіб має наступні переваги:

1) він особливо прийнятний для проведення промислових процесів,

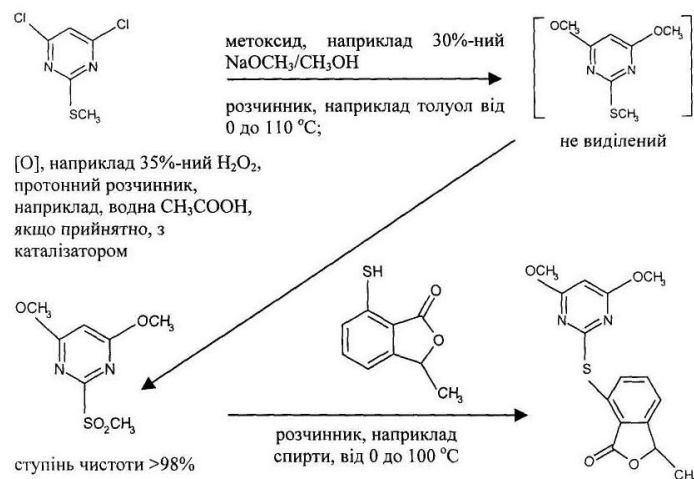
2) його здійснення дозволяє уникнути складних стадій розділення й очищення,

3) його здійснення дозволяє легко повертати в процес органічні розчинники (наприклад, толуол і метанол) і/або уникати відходів, що створюють проблеми, (утворюються лише вода і солі, наприклад хлорид натрію і сульфат натрію, і/або ацетат натрію) і

4) його здійснення дозволяє безпосередньо *in situ* проводити подальшу обробку утвореного 4,6-диметокси-2-(метилсульфоніл)-1,3-піримідину.

4,6-диметокси-2-(метилсульфоніл)-1,3-піримідин, одержаний відповідно до винаходу, є важливим проміжним продуктом у синтезі гербіцидів, який використовують конкретно як проміжний продукт при одержанні 7-[(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)тіо]-3-метилнафталіду, що має гербіцидну дію, як про це сказано, наприклад, у EP-B 0447506 і як проілюстровано на схемі реакції 1.

Схема реакції 1



Використовуваний вихідний матеріал являє собою 4,6-дихлор-2-(метилтіо)-1,3-піримідин, який відповідно до схеми реакції 1 і як викладено вище на першій стадії в інертному органічному розчиннику вводять у взаємодію з метоксидом лужного металу з одержанням 4,6-диметокси-2-(метилтіо)-1,3-піримідинінового проміжного продукту, який не виділяють, інертний органічний розчинник замінюють водним протонним розчинником, а на другій стадії відповідний 4,6-диметокси-2-(метилсульфоніл)-1,3-піримідин одержують у чистоту вигляді окисленням і наступним етапом очищення, передбаченими для проведення за принципом процесу в одному реакторі. Наступну

реакцію одержаного 4,6-диметокси-2-(метилсульфоніл)-1,3-піримідину з 7-меркапто-3-метилнафталідом відповідно до схеми реакції 1 відповідним чином проводять в інертному органічному розчиннику, наприклад у спиртах, простих ефірах, кетонах, нітрилах або амідах, зокрема в ізопропанолі, тетрагідрофурані, бутаноні, ацетонітрилі або N,N-диметилформаміді, при температурах від 0 до 160 °C. Такі реакції заміщення описані, [наприклад, у EP-B 0447506].

Спосіб відповідно до винаходу більш докладно проілюстрований наведеним нижче прикладом.

Приклад Н1: одержання 4,6-диметокси-2-(метилсульфоніл)-1,3-піримідину

При температурі від 20 до 25°C у колбу, обладнану мішалкою, термометром, краплинною лійкою, дистиляційною насадкою і датчиком рН, спочатку у вигляді розчину в толуолі (55,7%) завантажують 525,6г 4,6-дихлор-2-(метилтіо)-1,3-піримідину (1,5моля) і при температурі від 40 до 42°C протягом 4-годинного періоду по краплях додають 583,2г 30%-ного розчину метоксиду натрію (3,24моля). Ця реакція є екзотермічною і відбувається з утворенням суспензії, яке легко перемішується, (хлорид натрію). Через приблизно 1год. реакційну температуру підвищують до інтервалу від 54 до 56°C і суміш перемішують при цій температурі протягом від 5 до 6год., доти, поки не встановлюють, наприклад газовою хроматографією, повноту перетворення. Далі під зниженим тиском при 60°C з реакційної суміші відганяють деяку кількість метанолу, тобто доти, поки не одержують приблизно 363г дистиляту. Надалі до залишку реакційної суміші спочатку додають 360г толуолу, а потім 750г води і суміш перемішують доти, поки не досягають температури від 40 до 42°C. Суміші дають постояти протягом 15хв. і потім водну фазу (приблизно 921г) відділяють, змішують з додатковими 150г толуолу і перемішують при температурі від 40 до 42°C протягом 5хв. Потім водній фазі дають постояти протягом 15хв., після чого її відділяють і викидають, а обидві толуольні фази об'єднують і істотно випарюють під зниженим тиском при 80°C. До одержаного залишку додають 330г води, попередньо нагрітої до 60°C, а толуол, який залишився, відганяють азеотропною перегонкою доти, поки в дистиляті не може бути виявлена лише вода.

Потім у водний залишок, який не містить толуолу, додають 36г 100%-ної оцтової кислоти (0,6моля) і 0,5г вольфрамату натрію (0,0015моля) і всю суміш нагрівають до температури від 78 до 80°C. При цій температурі по краплях з інтенсивним перемішуванням протягом 4-годинного періоду додають 350г 35%-ного розчину перекису вод-

ню (3,6моля). Окислення є екзотермічним процесом, і перемішування продовжують при температурі від 78 до 80°C протягом від 1 до 2год., доти, поки ГХ аналіз не показує повноту перетворення, тобто відсутність 4,6-диметокси-2-(метилсульфоксид)-1,3-піримідину. Для деструкції надлишку окисника 110г розчину бісульфіту натрію (40%-ний, 0,412моля) у реакційну суміш додають по краплях протягом 30-хвилинного періоду, доти, поки тест із KI/крохмальним папірцем не дає негативного результату. Потім у водну кислотну реакційну суміш додають 750г толуолу і при температурі від 78 до 80°C 30%-ний водний розчин гідроксиду натрію (приблизно 130г, 0,975моля) додають по краплях доти, поки рН не досягає 6,5, після чого перемішування продовжують при температурі від 78 до 80°C протягом від 1 до 3год., доти, поки побічний продукт не прореагує і не мігрує у водну фазу [відповідно до ГХ аналізу в толуольній фазі виявляють наявність <0,2% 2,4-біс(метилсульфоніл)-6-метокси-1,3-піримідину].

Реакційній суміші дають постояти протягом 15хв., а потім водну фазу відділяють і змішують з 150г толуолу, після чого всю суміш перемішують при температурі від 75 до 80°C протягом 5хв. З метою домогтися хорошого розділення фаз утвореній двофазній системі дають постояти, водну фазу (800г) відділяють і викидають, а обидві толуольні фази об'єднують і випарюють при температурі 70°C під зниженим тиском доти, поки не одержують приблизно 564г дистиляту. Цільовий продукт кристалізується навіть під час дистиляції. Після охолодження до температури від 0 до 5°C суміш відфільтровують, а кристалічний залишок промивають один раз толуолом і охолоджують до температури від 0 до 5°C. Кристалічний продукт сушать під зниженим тиском при 50°C. У результаті одержують 251,3г цільового 2,4-диметокси-2-(метилсульфоніл)-1,3-піримідину (вихід: 76,4% від теоретичного) ступеня чистоти >99% (відповідно до ГХ аналізу, колонка OV 1701).