



(19) **UA** (11) **77 478** (13) **C2**
(51) МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 20040705883, 17.12.2002

(24) Дата начала действия патента: 15.12.2006

(30) Приоритет: 18.12.2001 СН 2313/01

(46) Дата публикации: 15.12.2006C07D 273/00
20060101AFI20051008RMUA

(86) Заявка РСТ:
РСТ/EP02/14414, 20021217

(72) Изобретатель:

Яу Беат, СН,
Парак Мариан, СН

(73) Патентовладелец:

СИНГЕНТА ПАРТИСИПЕЙШНС АГ, СН

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ [1,4,5]ОКСАДИАЗЕПИНА

(57) Реферат:

Способ получения производных
[1,4,5]оксадiazепина реакцией
N,N'-диацилгидразинов с 2,2'-дизамещенными
диэтиловыми эфирами с получением
4,5-диацил[1,4,5]оксадiazепинов и необязательной
реакцией этих последних соединений с галогид
водородной кислотой.

Официальный бюлетьн "Промышленная
собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные
модели, топографии интегральных микросхем",
2006, N 12, 15.12.2006. Государственный
департамент интеллектуальной собственности
Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **77 478** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 20040705883, 17.12.2002

(24) Effective date for property rights: 15.12.2006

(30) Priority: 18.12.2001 CH 2313/01

(46) Publication date: 15.12.2006C07D 273/00
20060101AFI20051008RMUA

(86) PCT application:
PCT/EP02/14414, 20021217

(72) Inventor:

jau Beat, CH,
Parak Marian, CH

(73) Proprietor:

SYNGENTA PARTICIPATIONS AG, CH

(54) A process for the preparation of [1,4,5]-oxadiazepine derivatives

(57) Abstract:

A process for the preparation of [1,4,5]-oxadiazepine derivatives by reaction of N,N-diacyl-hydrazines with 2,2'-disubstituted diethyl ethers to form 4,5-diacyl-[1,4,5]-oxadiazepines and reaction of the latter compounds with a hydrohalic acid.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2006, N 12, 15.12.2006. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **77 478** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
20040705883, 17.12.2002

(24) Дата набуття чинності: 15.12.2006

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 18.12.2001 СН 2313/01

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(декларційного патенту): 15.12.2006C07D 273/00
20060101AFI20051008RUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
РСТ/EP02/14414, 20021217

(72) Винахідник(и):

Яу Беат , СН,
Парак Маріан , СН

(73) Власник(и):

СІНГЕНТА ПАРТІСІПЕЙШНС АГ, СН

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНИХ [1,4,5]ОКСАДІАЗЕПІНУ

(57) Реферат:

Спосіб одержання похідних
[1,4,5]оксадіазепіну реакцією
N,N'-діацилгідазинів з 2,2'-дизаміщеними

дієтиловими ефірами з одержанням
4,5-діацил[1,4,5]оксадіазепінів і необов'язковою
реакцією цих останніх сполук з галоїдводневою
кислотою.

Опис винаходу

Даний винахід стосується нового способу одержання [1,4,5]оксадіазепінів і їх застосування як проміжних продуктів при приготуванні гербіцидів тетрагідропіразолдіонового типу.

Відповідно до PL 123646 й SU 784264 [1,4,5]оксадіазепіни одержують реакцією різних N,N'-діацильованих гідразинів з 2,2'-дихлоретилловим ефіром у ДМФА як розчинником.

Зараз встановлено, що одержання похідних [1,4,5]оксадіазепіну можна значно вдосконалити у відношенні виходу й чистоти, якщо реакцію N,N'-діацильгідразинів з одержанням відповідних 4,5-діациль[1,4,5]оксадіазепінів і наступну їх реакцію з одержанням [1,4,5]оксадіазепінів проводити в певних органічних полярних розчинниках.

Відповідно, об'єктом даного винаходу є спосіб одержання похідних [1,4,5]оксадіазепіну (1) взаємодією N,N'-діацильгідразину з 2,2'-дизаміщеним діетилловим ефіром у полярному розчиннику в присутності основи й при підвищеній температурі з одержанням відповідного 4,5-діациль[1,4,5]оксадіазепіну й (2) необов'язковою взаємодією цієї отриманої сполуки з галоїдводневою кислотою в полярному розчиннику з одержанням відповідного [1,4,5]оксадіазепіну при підвищеній температурі, де на реакційній стадії (1) використовують розчинник, вибраний із групи, яка включає диметилсульфоксид (ДМСО), сульфолан, N-метилпіролідон (N-МП) і диметилацетамід (ДМА), а на реакційній стадії (2) використовують висококиплячий полярний розчинник.

Переважають N,N'-діацильгідразини відповідають формулі I, R_1 CO-NH-NH-CO- R_2 (I), у якій кожний з R_1 й R_2 незалежно один від одного означає водневий атом, C_1 - C_5 алкіл, гало C_1 - C_5 алкіл, C_2 - C_5 алкеніл, C_2 - C_5 алкініл, феніл, алкілфеніл, галофеніл, алкоксифеніл, бензил, алкілбензил, галобензил або алкоксибензил або R_1 й R_2 спільно означають C_1 - C_4 алкен, 1,2-фенілен або 1,8-нафтилен.

Переважають 2,2'-дизаміщені діетиллові ефіри відповідають формулі II, R_3 -CH₂CHR₅-O-CHR₆CH₂- R_4 (II), у якій кожний з R_3 й R_4 незалежно один від одного означає атом галогену або радикал формули -OS(O)₂ R_7 , у якій R_7 означає C_1 - C_5 алкіл, гало C_1 - C_5 алкіл, феніл, алкілфеніл або галофеніл, а кожний з R_5 й R_6 незалежно один від одного означає водневий атом, C_1 - C_5 алкіл, C_2 - C_5 алкоксилкіл, феніл, алкілфеніл, алкоксифеніл або галофеніл.

Основи, прийнятні для використання на реакційній стадії (1), являють собою переважно гідроксиди, карбонати й алкоголяти лужних і лужноземельних металів, переважно гідроксид калію й карбонат калію, а також суміші таких основ, переважно гідроксиду калію й карбонату калію.

Переважними галоїдводневими кислотами є хлорид водню й бромід водню.

Розчинники для застосування на реакційній стадії (1) включають ДМСО [(CH₃)₂SO], сульфолан [(CH₂)₄SO₂], N-МП [(CH₂)₃CONCH₃], ДМА [CH₃CON(CH₃)₂] й їх суміші, причому перевагу віддають N-МП, а переважно ДМСО. На реакційній стадії (2) у переважному варіанті використовують спирти, температура кипіння яких перевищує 100°C, наприклад н-бутанол, н-пентанол, циклогексанол, фенол, бензиловий спирт, а переважно гліколь, діетиленгліколь, гліцерин й C_1 - C_4 алкокси- C_4 спирти, такі як метоксіізопропанол й етоксіетанол.

Алкільні радикали, які з'являються у визначеннях замісників сполук формул I й II, містять від 1 до 5 вуглецевих атомів й являють собою, наприклад, метил, етил, пропіл, бутіл і феніл, а також їх розгалужені ізомери. Алкоксирадикали дериватизують із згаданих алкільних радикалів. Кожний з алкенільних й алкінільних радикалів містить від 2 до 5 вуглецевих атомів і вони являють собою, наприклад, етеніл, пропеніл, етиніл, пропініл й їх розгалужені ізомери, а також бутеніл, бутиніл, пентеніл, пентиніл й їх розгалужені й динезаміщені ізомери. Фенільні радикали можуть бути, крім того, заміщеними алкілом або алкокси, причому кожний з них може містити, наприклад, від 1 до 4 вуглецевих атомів, які в переважному варіанті перебувають в орто- або мета-, або в орто- і пара-положеннях. Переважним атомом галогену є атом фтору, хлору або бром.

Поняття "підвищена температура" означає переважно температурний інтервал від 30 до 150 °C. Особливо доцільно здійснювати процес в інтервалі від 60 до 100°C на реакційній стадії (1) і в інтервалі від 30 до 60°C на реакційній стадії (2).

N,N'-діацильгідразини, які використовують відповідно до винаходу як вихідні матеріали, відомі й можуть бути отримані відомими шляхом, наприклад так, як викладено в PL-B 123646.

У переважному варіанті на реакційній стадії (1) використовують від 1,5 до 4 екв. 2,2'-дизаміщеного діетиллового ефіру в перерахунку на N,N'-діацильгідразин.

4,5-діациль[1,4,5]оксадіазепіну, які утворюються на цій реакційній стадії, можуть бути виділені переважно осадженням із спиртів, таких як метанол, етанол, пропанол, ізопропанол, метоксіізопропанол й етоксіізопропанол. Звичайно їх одержують із виходом від 40 до 76% і чистотою вище 95%. Однак ці проміжні продукти нема необхідності виділяти, їх можна вводити безпосередньо на наступну стадію із заміною розчинника реакційної стадії (1) розчинником реакційної стадії (2).

Існує можливість додатково вдосконалити реакційну стадію (1) у розумінні виходу додаванням йодиду калію, краун-ефіру, наприклад 18-краун-6, і міжфазного каталізатора, наприклад, бензилтриетиламонійхлориду, ТВАВ й Aliquats.

Галоїдводневі кислоти, необхідні для видалення ацильних (захисних) груп на реакційній стадії (2), можна додавати безпосереднім їх введенням у реакційну суміш. Однак їх можна також одержувати in situ, наприклад проведенням реакції галоїдангідридів кислот, таких як ацетилхлорид, із спиртами, які присутні як розчинник. У переважному варіанті використовують від 2 до 5 екв. галоїдводневої кислоти в перерахунку на 4,5-діациль[1,4,5]оксадіазепін.

Вихід [1,4,5]оксадіазепінових солей, які виділяють, звичайно становить від 80 до 95%, а на обох реакційних стадіях - від 60 до 70%. Чистота цих солей звичайно становить приблизно 90%.

U A 7 7 4 7 8 C 2

U A 7 7 4 7 8 C 2

Синтез [1,4,5]оксадіазепінових похідних звичайно проводять введенням N,N'-діацетилгідразину в полярний розчинник, а потім додаванням надлишку основи. Далі при підвищеній температурі додають 2,2'-дизаміщеного діетилового ефіру, необов'язково в надлишку, і реакційну суміш витримують при цій температурі протягом приблизно від 2 до 4 год. Суміш охолоджують до кімнатної температури й фільтрують і з фільтрату концентруванням за рахунок випарювання виділяють 4,5-діацетил[1,4,5]оксадіазепін. Потім цю сполуку розчиняють або суспендують у висококиплячому спирті. Після цього в розчин або суспензію при температурі приблизно 50°C необов'язково в надлишку вводять галоїдводневу кислоту. Далі реакційну суміш витримують при цій температурі протягом наступних від 12 до 14 год, дегазують, охолоджують і фільтрують і залишок промивають, одержуючи галоїдводневу сіль [1,4,5]оксадіазепіну.

Спосіб відповідно до винаходу можна здійснювати безперервно або за періодичним принципом (не безперервно), причому переважно проведення періодичного процесу. Як періодичний реакційний процес, так і безперервний реакційний процес проводять переважно в посудині з мішалкою або в каскаді посудин з мішалкою.

Спосіб відповідно до винаходу має наступні переваги в порівнянні з раніше відомими способами:

- його можна здійснювати в промисловому масштабі,
 - його можна здійснювати в багатоцільовій установці,
 - при його здійсненні одержують як проміжні, так і кінцеві продукти більш високої чистоти,
 - при його здійсненні як проміжні, так і кінцеві продукти одержують із більше високим виходом,
 - при його здійсненні нема необхідності виділяти проміжні продукти,
 - його здійснення можливо при порівняно низьких реакційних температурах, особливо на реакційній стадії (1).
- Похідні [1,4,5]оксадіазепіну, які одержують відповідно до винаходу, використовують переважно як проміжні продукти при одержанні гербіцидів тетрагідропіразолдіонового типу, які описані, наприклад, в WO 99/47525.
- Винахід далі ілюструють наступні приклади.

Приклад 1. Одержання 4,5-діацетил[1,4,5]оксадіазепіну

10,6г тонко подрібненого 85%-ного гідроксиду калію вводять у розчин 9,3г N,N'-діацетилгідразину й 141г диметилсульфоксиду таким чином, щоб не перевищувати температуру 33°C. Після нагрівання до температури від 80 до 85°C у реакційну суміш по краплях, протягом 50хв додають 23г 2,2'-дихлордіетилового ефіру. Утворену високотекучу суспензію витримують при температурі від 80 до 85°C впродовж 3 год, потім охолоджують до температури від 20 до 25°C і фільтрують і залишок після фільтрування промивають диметилсульфоксидом. З об'єднаних фільтратів концентруванням за рахунок випарювання одержують 11,4г (76,0%-ний вихід) 4,5-діацетил[1,4,5]оксадіазепіну.

Приклад 2. Одержання 4,5-діацетил[1,4,5]оксадіазепіну

105,6г тонко подрібненого гідроксиду калію вводять у розчин 92,9г N,N'-діацетилгідразину й 1410г диметилсульфоксиду. Коли нагрівання реакційної суміші завершується, додають 229,9г 2,2'-дихлордіетилового ефіру, а потім вводять 221,1г тонко подрібненого карбонату калію. Реакційну суміш нагрівають до 70°C і витримують при температурі від 70 до 75°C впродовж 2 год, потім охолоджують до температури від 20 до 25°C і фільтрують і залишок після фільтрування промивають диметилсульфоксидом. Концентруванням об'єднаних фільтратів за рахунок випарювання одержують речовину у вигляді масла, до якого додають 157г ізопропанолу. Після охолодження до -10°C проводять фільтрування й кристалічний залишок промивають ізопропанолом. Після сушіння залишку одержують 99,4г (вихід: 65,1%) 4,5-діацетил[1,4,5]оксадіазепіну чистотою 97,6%.

Приклад 3. Одержання [1,4,5]оксадіазепінгідрохлориду 19,7г хлориду водню (безводного) протягом періоду від 8 до 10 год вводять у розчин 19,1г 4,5-діацетил[1,4,5]оксадіазепіну й 70г діетилгліколю й потім реакційну суміш витримують при температурі від 43 до 45°C впродовж від 10 до 12 год. Після дегазування реакційної суспензії при температурі від 40 до 45°C при температурі 10°C проводять фільтрування і залишок промивають холодним метилацетатом. Після сушіння залишку одержують 13,2г (вихід: 85,0%) [1,4,5]оксадіазепінгідрохлориду чистотою 90,0% із приблизно 8,5% зв'язаного в кристалах діетилгліколю.

Приклади з 4 по 8. Одержання 4,5-діацетил[1,4,5]оксадіазепіну 39,6г порошку 85%-ного гідроксиду калію (0,6моля) вводять у суміш 35г діацетилгідразину (0,3моля) і 560мл розчинника (див. таблицю 1). Коли нагрівання реакційної суміші завершується, додають 85,8г 2,2-дихлордіетилового ефіру (0,6моля), реакційну суміш нагрівають до 80°C і витримують при температурі від 80 до 90°C впродовж 5 год. Потім суміш охолоджують до 20°C і фільтрують і залишок після фільтрування промивають розчинником. Вихід наведений за вмістом вказаної в заголовку сполуки в об'єднаному фільтраті. Зовсім очевидно, що застосування розчинників відповідно до винаходу (випробування з 4 по 7) дозволяє домогтися більш високого виходу 4,5-діацетил[1,4,5]оксадіазепіну, ніж у випадку N,N-диметилформаміду, застосування якого відомо (ДМФА, порівняльне випробування 8).

Таблиця 1					
Випробування №	Розчинник	Вихід			Додавання
		[г]	[мл]	[%]	
4	2-метилпірролідон	578	560	39,1	
5	диметилсульфоксид	616	560	73,2	
6	N,N-диметилацетамід	527,5	560	41,2	
7	N,N-диметилацетамід	530	562,5	46,5	Додавання 5 мольних % бензилтриетиламонійхлориду як міжфазного каталізатора
8	N,N-диметилформамід	531	560	15,2	

Приклади з 9 по 13. Одержання 4,5-діацетил[1,4,5]оксадіазепіну

Суміш 35г діацетилгідразину (0,3моля), 124,4г або 165,8г подрібненого карбонату калію (відповідно 0,9 або 1,2моля), 85,8г 2,2-дихлордіетилового ефіру (0,6моля) і 560мл розчинника (див. таблицю 2) нагрівають до 125°C і витримують при температурі від 125 до 130°C або від 80 до 90°C (в випадку ДМСО) протягом 5год. Потім суміш охолоджують до 20°C і фільтрують і залишок після фільтрування промивають розчинником. Вихід наведений за вмістом вказаної в заголовку сполуки в об'єднаному фільтраті.

Таблиця 2						
Випробування №	Розчинник			Вихід	Кількість основи	Темп.
		[г]	[мл]	[%]	[екв.]	[°C]
9	N,N-диметилацетамід	527,5	560	63,0	3	125-130
10	2-метилпіролідон	578	560	61,4	3	125-130
11	сульфолан	711	560	60,3	3	125-130
12	диметилсульфоксид	616	560	64,5	3	80-90
13	диметилсульфоксид	616	560	72,8	4	80-90

Приклад 14. Одержання 1,2-(фталіл)діазо-5-оксациклогептану

39,6г порошку 85%-ного гідроксиду калію (0,6моля) вводять у суміш 49,1г 2,3-дигідро-1,4-фталазиндіону (0,3моля) і 616г диметилсульфоксиду. Коли нагрівання реакційної суміші завершується, додають 85,8г 2,2-дихлордіетилового ефіру (0,6моля), реакційну суміш нагрівають до 80°C і витримують при температурі від 80 до 90°C впродовж 5год. Потім суміш охолоджують до 20°C і фільтрують і залишок після фільтрування промивають диметилсульфоксидом. Дистиляцією з об'єднаних фільтратів видаляють розчинник і до речовини, що залишилася, у вигляді масла додають 100г н-пентанолу, викристалізовується продукт. Фільтруванням і промиванням залишку після фільтрування одержують 22,5г або 25% вказаної в заголовку сполуки.

Приклад 15. Одержання 4,5-діацетил[1,4,5]оксадіазепіну

Суміш 11,6г діацетилгідразину (0,1моля), 29,0г подрібненого карбонату калію (0,21моля), 31,5г 2,2-димезилдіетилового ефіру (0,12моля) і 177г диметилсульфоксиду нагрівають до 80°C і витримують при температурі від 80 до 85°C впродовж 6год. Далі суміш охолоджують до 20°C і фільтрують і залишок після фільтрування промивають 50г диметилсульфоксиду. Фільтрат повністю концентрують випарюванням і до маслянистого залишку додають 20мл води. Екстракцією три рази етилацетатом, сушінням об'єднаних екстрактів над сульфатом натрію, концентруванням за рахунок випарювання й кристалізацією залишку з н-пентанолу одержують 10,8г або 58,4% вказаної в заголовку сполуки.

Формула винаходу

1. Спосіб одержання похідних [1,4,5]оксадіазепіну взаємодією N,N'-діацилгідразину з 2,2'-дизаміщеним діетиловим ефіром у полярному розчиннику в присутності основи й при підвищеній температурі з одержанням відповідного 4,5-діацил[1,4,5]оксадіазепіну, причому розчинник вибраний із групи, яка включає диметилсульфоксид, сульфолан, N-метилпіролідон і диметилацетамід.

2. Спосіб за п.1, у якому 4,5-діацил[1,4,5]оксадіазепін, одержаний на реакційній стадії відповідно до п.1, при підвищеній температурі та у полярному розчиннику додатково вводять у взаємодію з галоїдводневою кислотою з одержанням відповідного [1,4,5]оксадіазепіну, причому розчинником є висококиплячий полярний розчинник.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2006, N 12, 15.12.2006. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.