

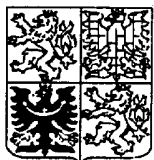
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

285 520

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2762-93**

(22) Přihlášeno: **15. 12. 93**

(30) Právo přednosti:
29. 12. 92 US 92/997844

(40) Zveřejněno: **13. 07. 94**
(Věstník č. 7/94)

(47) Uděleno: **28. 06. 99**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **11. 08. 99**
(Věstník č. 8/99)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:
C 07 C 205/45
C 07 D 307/20

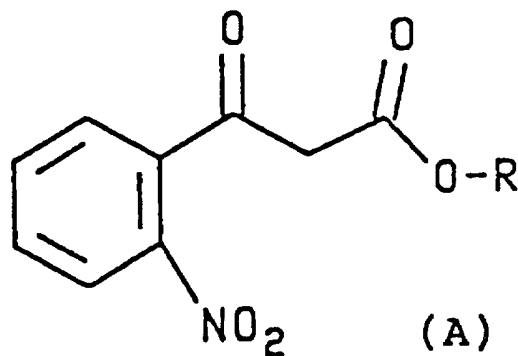
(73) Majitel patentu:
AMERICAN CYANAMID COMPANY, Wayne,
NJ, US;

(72) Původce vynálezu:
Cortes David Andres, Fairless Hills, PA, US;

(74) Zástupce:
Čermák Karel JUDr. advokát, Národní 32,
Praha 1, 11000;

(54) Název vynálezu:
Derivát nitrobenzenu a způsoby jeho
výroby

(57) Anotace:
Derivát nitrobenzenu, zvolený ze souboru, zahrnujícího tautomerní deriváty 4-hydroxy-2'-nitrobutyrofenon a tetrahydro-2-(o-nitrofenyl)-2-furanol, jakož i jejich směsí. Způsob výroby tohoto derivátu, při němž se dihydro-3-(o-nitrobenzoyl)-2(3H)-furanon nechá reagovat s vodnou kyselinou, zvolenou ze souboru, zahrnujícího kyselinu sírovou, kyselinu fosforečnou a kyselinu octovou, popřípadě za přítomnosti organického rozpouštědla. Jiný způsob výroby tohoto derivátu, při němž se sloučenina obecného vzorce A, kde R představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nechá reagovat s 2-halogenethanolem obecného vzorce XCH_2CH_2OH , kde X představuje chlor nebo brom, za přítomnosti vodné báze a katalyzátoru fázového přenosu a popřípadě za přítomnosti organického rozpouštědla, za vzniku 4-hydroxy-2'-nitrobutyrofenonu nebo tetrahydro-2-(o-nitrofenyl)-2-furanolu nebo jejich směsí.



Derivát nitrobenzenu a způsoby jeho výrobyOblast techniky

5

Vynález se týká určitých derivátů nitrobenzenu a jejich směsí a způsobů jejich výroby. Tyto látky jsou důležitými meziprodukty při výrobě 4-halogen-2'-nitrobutyrofenonu, který je sám užitečným meziproduktem při výrobě 1-[[o-(cyklopropylkarbonyl)fenyl]sulfamoyl]-3-(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)močoviny. Posledně uvedená sloučenina je herbicidním činidlem, které je selektivní vůči plodinám.

10

Dosavadní stav techniky

15

1-[[o-(cyklopropylkarbonyl)fenyl]sulfamoyl]-3-(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)močovina je herbicidní činidlo, které je selektivní vůči plodinám, poněvadž vykazuje vyšší bezpečnost vůči takovým plodinám, jako je zejména rýže, přičemž současně hubí širokolisté a šáchorovité plevelné rostliny. Tento derivát močoviny se vyrábí z 4-halogen-2'-nitrobutyrofenonových sloučenin. Úkolem vynálezu bylo nalézt nový zdroj pro výrobu posledně uvedených sloučenin.

20

Podstata vynálezu

25

Nyní se zjistilo, že 4-hydroxy-2'-nitrobutyrofenon a tetrahydro-2-(o-nitrofenyl)-2-furanol a/nebo jejich tautomerní směsi jsou užitečné při výrobě 4-halogen-2'-nitrobutyrofenonových sloučenin, kterých lze použít pro výrobu 1-[[o-(cyklopropylkarbonyl)fenyl]sulfamoyl]-3-(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)močoviny.

30

Předmětem vynálezu je tedy derivát nitrobenzenu, zvolený ze souboru, zahrnujícího tautomerní deriváty 4-hydroxy-2'-nitrobutyrofenon a tetrahydro-2-(o-nitrofenyl)-2-furanol, jakož i jejich směsi.

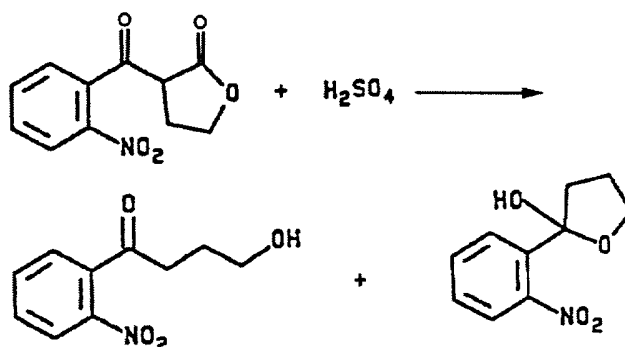
Předmětem vynálezu jsou také způsoby výroby derivátu nitrobenzenu definovaného výše, které jsou uvedeny dále.

35

Derivát nitrobenzenu, zvolený ze souboru, zahrnujícího tautomerní deriváty 4-hydroxy-2'-nitrobutyrofenon a tetrahydro-2-(o-nitrofenyl)-2-furanol a jejich směsi, je možno vyrábět reakcí dihydro-3-(o-nitrobenzoyl)-2(3H)-furanonu s kyselinou, jako kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou nebo kyselinou octovou, za přítomnosti rozpouštědla, jako je voda nebo směs vody s organickým rozpouštědlem. Reakce se přednostně provádí při teplotě asi od 40 asi do 130 °C, s výhodou asi od 50 asi do 90 °C. Tato reakce je znázorněna v reakčním schématu I.

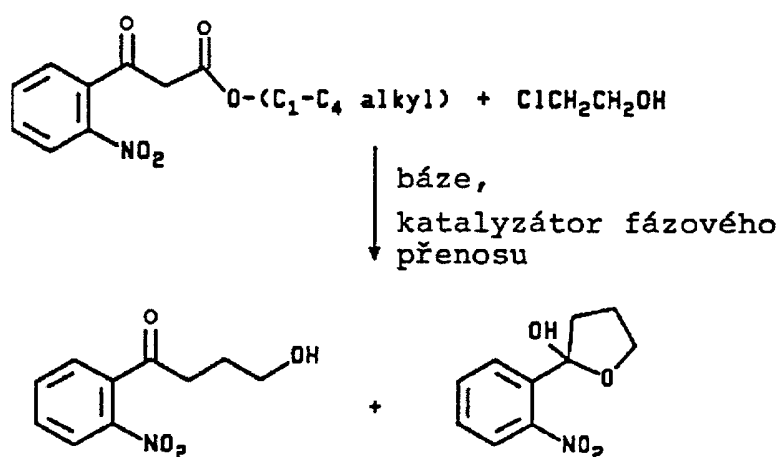
40

Reakční schéma I



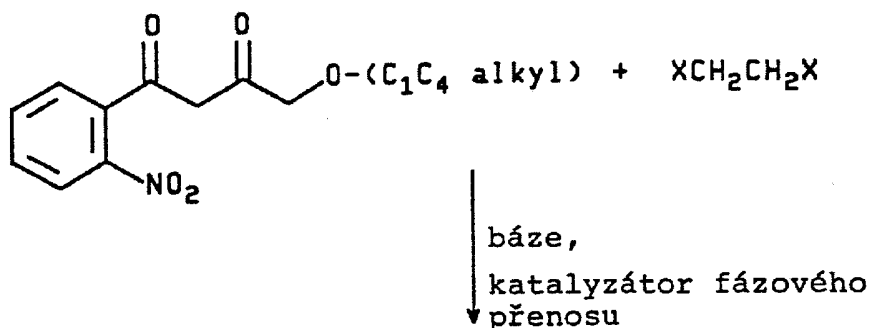
Směs 4-hydroxy-2'-nitrobutyrofenonu a tetrahydro-2-(o-nitrofenyl)-2-furanonu se také může vyrobit reakcí alkyl-2-(o-nitrobenzoyl)acetátu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku s alespoň jedním molárním ekvivalentem 2-halogenethanolu, přednostně 2-chlorethanonu nebo 2-bromethanolu, za přítomnosti vodné báze, jako je vodný hydroxid sodný nebo uhličitán sodný, a katalyzátoru fázového přenosu a také za přítomnosti rozpouštědla, jako je voda nebo směs vody a organickým rozpouštědlem. Typickým katalyzátorem fázového přenosu je benzyltrimethylamoniumhydroxid, tetraethylamoniumhydroxid a tetrabutylamoniumhydroxid. Reakce se přednostně provádí asi při 25 až 130, s výhodou asi 50 až asi 90 °C. Tato reakce je ilustrována v reakčním schématu II.

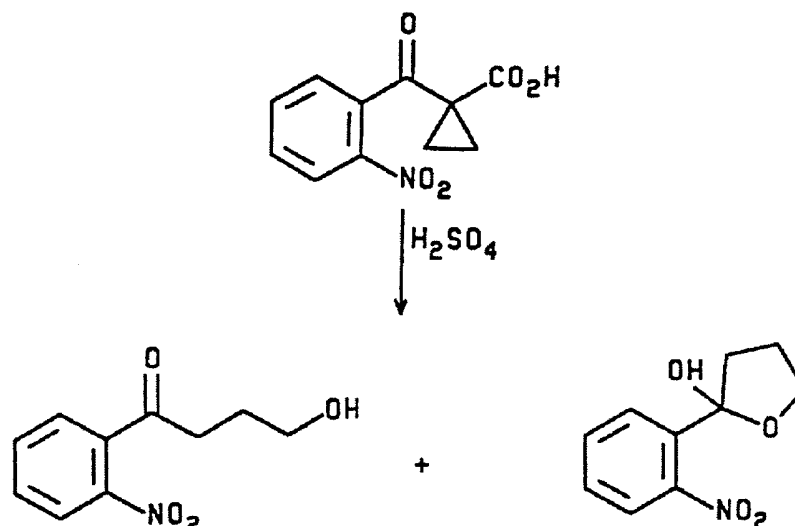
Reakční schéma II



Alternativně se může tautomerní směs 4-hydroxy-2'-nitrobutyrofenonu a tetrahydro-2-(o-nitrofenyl)-2-furanolu vyrobit reakcí alkyl-2-(o-nitrobenzoyl)acetátu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku s alespoň jedním molárním ekvivalentem 1,2-dihalogenethanu za přítomnosti báze, jako je hydroxid sodný, a katalyzátoru fázového přenosu, jako je benzyltrimethylamoniumhydroxid, za vzniku 1-(o-nitrobenzoyl)-cyklopropankarboxylové kyseliny, která se nechává reagovat s kyselinou sírovou za vzniku požadované směsi butyrofenonu a furanolu. Tato reakční sekvence je znázorněna v reakčním schématu III, kde X představuje chrom, brom nebo jod.

Reakční schéma III

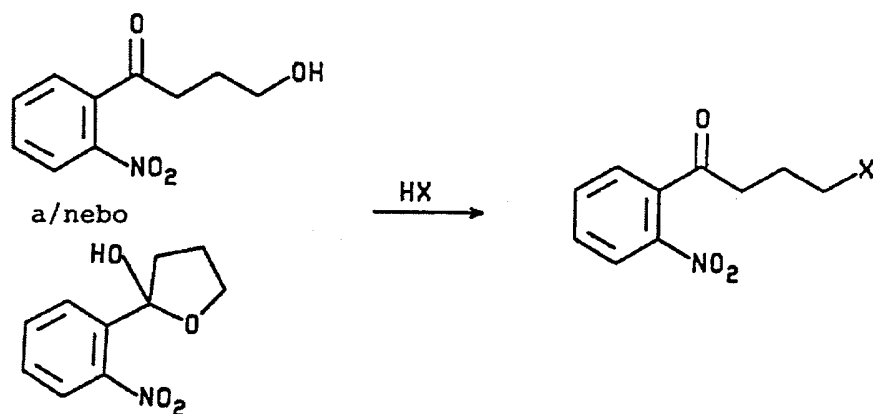




Jak je ilustrováno v reakčním schématech I, II a III, jako reakční produkt se získá tautomerní směs 4-hydroxy-2'-nitrobutyrofenonu a tetrahydro-2-(o-nitrofenyl)-2-furanolu. Tautomerní poměr je závislý na použitém rozpouštědlovém systému. Tak například za nepřítomnosti rozpouštědla nebo za přítomnosti nevodného organického rozpouštědlového systému, jako je chloroform, methylenchlorid, methanol, ethanol, tetrahydrofuran nebo toluen, je převažujícím produktem sloučenina s uzavřeným kruhem, tedy furanol. Za přítomnosti vodného rozpouštědlového systému, tj. vody nebo směsi vody s organickým rozpouštědlem, které je mísitelné s vodou, jako je methanol, ethanol, aceton, acetonitril nebo tetrahydrofuran, je však upřednostňována tvorba sloučeniny s otevřeným řetězcem, tedy hydroxybutyrofenonového tautomeru. V rozpouštědlových směších, které se skládají z vody a nemísitelným organickým rozpouštědlem, jako je toluen, chloroform nebo methylenchlorid, je, pokud rozdělovací koeficient favorizuje organickou fází, upřednostňována tvorba furanolového tautomeru s uzavřeným kruhem, zatím co množství, které zůstává ve vodné fázi, je ve formě tautomeru s otevřeným řetězcem.

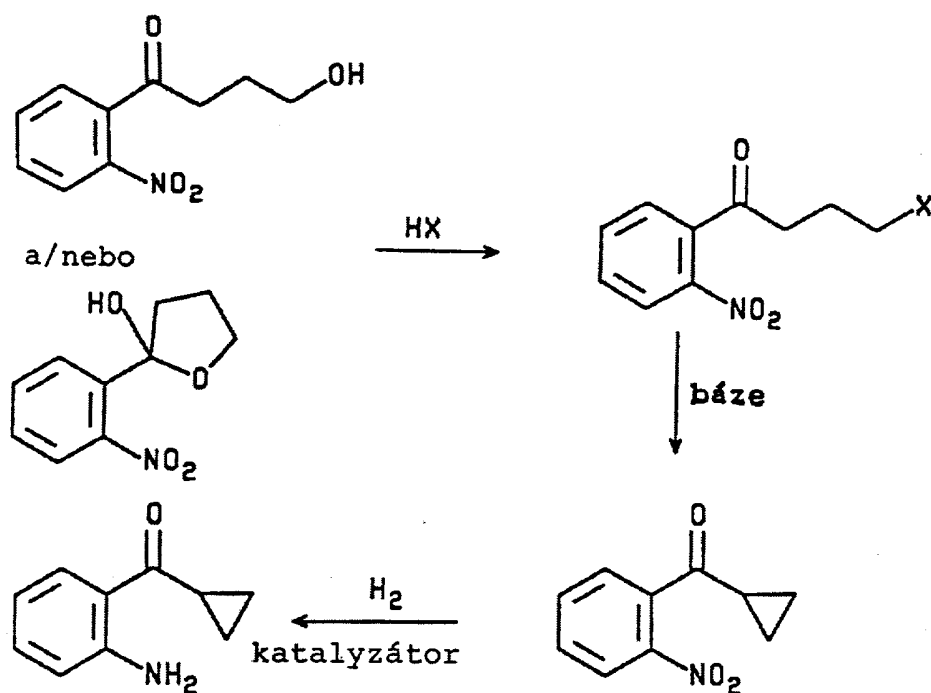
Tautomerních směsí 4-hydroxy-2'-nitrobutyrofenonu a tetrahydro-2-(o-nitrofenyl)-2-furanolu se může používat pro výrobu 4-halogen-2'-nitrobutyrofenonových sloučenin, které jsou užitečné jako meziprodukty pro výrobu herbicidu, selektivního vůči plodinám. Na 4-hydroxy-2'-nitrobutyrofenon nebo tetrahydro-2-(o-nitrofenyl)-2-furanol nebo jejich směsi se může působit halogenovodíkem, jako chlorovodíkem, bromovodíkem nebo, výhodněji, koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, popřípadě za přítomnosti rozpouštědla nebo rozpouštědlové směsi, jako vody a/nebo organického rozpouštědla, jako jsou aromatické uhlovodíky, chlorované uhlovodíky nebo ethery, přednostně při teplotě v rozmezí asi od 40 asi do 130 °C, za vzniku požadovaného 4-halogenovaného produktu, znázorněného v reakčním schématu IV, kde X představuje halogen. Jako přednostní rozpouštědlový systém je možno uvést vodu, toluen a směsi vody s toluenem. V přednostním provedení se používá nadbytku halogenovodíku, jinými slovy, molární poměr halogenovodíku k 4-hydroxy-2'-nitrobutyrofenonu, tetrahydro-2-(o-nitrofenyl)-2-furanolu nebo jejich směsi je vyšší než jedna.

Reakční schéma IV



- 5 Sloučenin podle vynálezu nebo jejich směsí lze také používat pro výrobu o-aminofenyl-cyklopropylketonu, což je klíčový meziprodukt při výrobě herbicidu, selektivního vůči plodinám, 1-[[o-(cyklopropylkarbonyl)fenyl]sulfamoyl]-3-(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)močoviny. Příslušná reakce je znázorněna v reakčním schématu V, kde X představuje halogen.

10 Reakční schéma V



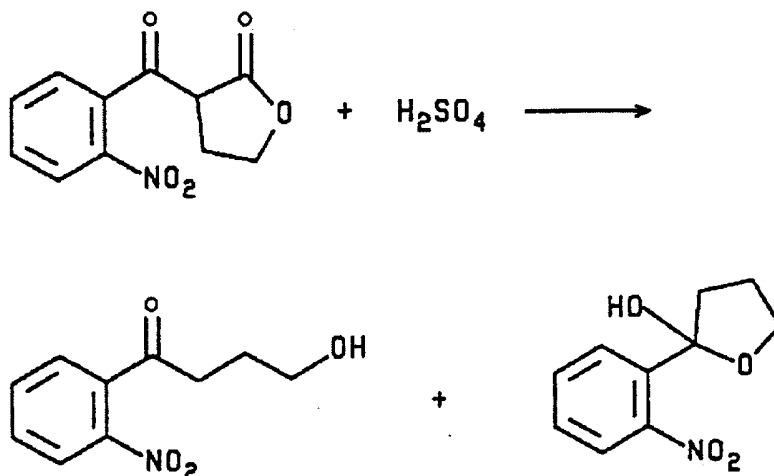
- 15 Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují. Pro rozsah vynálezu jsou určující pouze připojené nároky. Pod označením „HPLC“ se rozumí vysoce účinná kapalinová chromatografie. Pod označením ¹HNMR se rozumí protonová nukleární magnetická rezonance a pod označením ¹³CNMR se rozumí nukleární magnetická rezonance s izotopem uhlíku ¹³C. Pokud není uvedeno jinak, rozumějí se pod všemi „díly“ díly hmotnostní.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

5

Výroba 4-hydroxy-2'-nitrobutyrofenonu a tetrahydro-2-(o-nitrofenyl)-2-furanolu



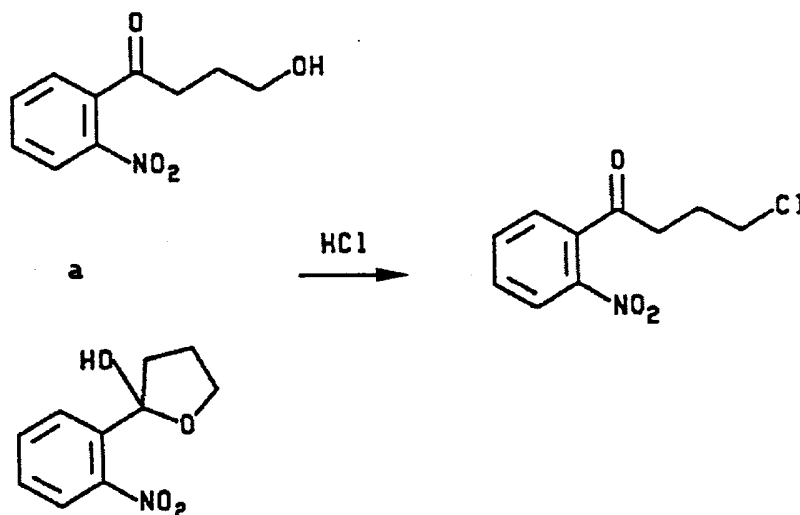
- 10 Směs dihydro-3-(o-nitrobenzoyl)-2(3H)-furanonu (5,6 g, 24 mmol) a kyseliny sírové (7,3 g, 96% H_2SO_4 , 70 mmol) ve vodě (20 ml) se míchá po dobu dvou až tří hodin při teplotě 55 až 91 °C. Potom se směs ochladí a extrahuje methylenchloridem. Spojené organické extrakty se zkoncentrují za sníženého tlaku, a tak se získá směs titulních produktů (6,1 g), která se identifikuje analýzou ^1H a ^{13}C NMR.

15

Příklad 2

Výroba 4-chlor-2'-nitrobutyrofenonu

20

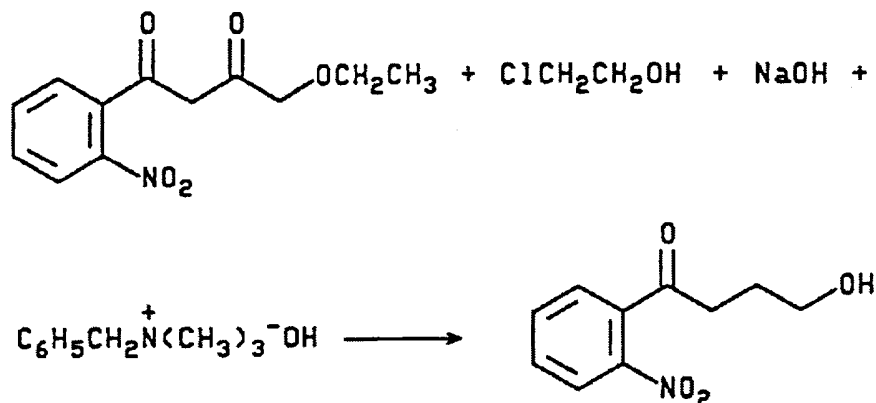


- 25 Roztok směsi, získané podle příkladu 1 (0,5 g) v toluenu (2 ml) a 5 ml 37% kyseliny chlorovodíkové se jednu až dvě hodiny vaří pod zpětným chladičem a potom se ochladí. Tak se získá titulní produkt, jehož čistota je podle vynálezu HPLC 90 %.

Příklad 3

Výroba 4-hydroxy-2'-nitrobutyrofenonu

5



Směs ethyl-2-(o-nitrobenzoyl)acetátu (11,9 g, 0,05 mol), 2-chlorethanolu (8 g, 0,1 mol), 50% roztoku hydroxidu sodného (8,8 g, 4,4 g NaOH, 0,11 mol) a 40% roztoku benzyltrimethylamoniumhydroxidu (4,2 g, 1,7 g čisté sloučeniny, 0,01 molů) ve vodě (50 ml) se po dobu 4 až 8 hodin zahřívá na teplotu 50 až 65 °C, potom se ochladí a extrahuje methylenchloridem. Spojené organické extrakty se zkoncentrují za sníženého tlaku, a tak se získá titulní produkt, který se identifikuje analýzou ^1H NMR a ^{13}C NMR.

15

PATENTOVÉ NÁROKY

20

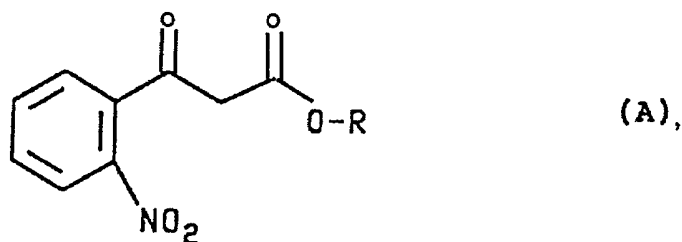
1. Derivát nitrobenzenu, zvolený ze souboru, zahrnujícího tautomerní deriváty 4-hydroxy-2'-nitrobutyrofenon a tetrahydro-2-(o-nitrofenyl)-2-furanol, jakož i jejich směsi.

25

2. Způsob výroby derivátu nitrobenzenu podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se dihydro-3-(o-nitrobenzoyl)-2(3H)-furanon nechá reagovat s vodnou kyselinou, zvolenou ze souboru, zahrnujícího kyselinu sírovou, kyselinu fosforečnou a kyselinu octovou, popřípadě za přítomnosti organického rozpouštědla.

30

3. Způsob výroby derivátu nitrobenzenu podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se sloučenina obecného vzorce A



kde R představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nechá reagovat s 2-halogenethanolem obecného vzorce

35



kde X představuje chlor nebo brom, za přítomnosti vodné fáze a katalyzátoru fázového přenosu a popřípadě za přítomnosti organického rozpouštědla, za vzniku 4-hydroxy-2'-nitrobutyrofenonu nebo tetrahydro-2-(o-nitrofenyl)-2-furanolu nebo jejich směsi.

5

10

Konec dokumentu
