

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

291 541

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1996 - 3146

(22) Přihlášeno: 25.10.1996

(30) Právo přednosti:

27.10.1995 DE 1995/19540073

(40) Zveřejněno: 11.06.1997

(Věstník č. 6/1997)

(47) Uděleno: 27.01.2003

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 12.03.2003
(Věstník č. 3/2003)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 C 281/02

(73) Majitel patentu:

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen, DE;

(72) Původce vynálezu:

Landscheidt Heinz Dr., Duisburg, DE;

Ritzer Edwin Dr., Leverkusen, DE;

Klausener Alexander Dr., Köln, DE;

(74) Zástupce:

Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název vynálezu:

Způsob výroby karbazátů

(57) Anotace:

Řešení se týká způsobu výroby alkyldikarbazátů obecného vzorce $R^1-O-CO-NH-NH_2$, ve kterém R^1 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 5 až 18 uhlíkovými atomy, popřípadě substituovanou fluorem, chlorem nebo skupinou $X-R^3$, přičemž X značí kyslík nebo síru a R^3 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, dále značí popřípadě substituovanou cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, popřípadě substituovanou arylovou skupinu se 6 až 12 uhlíkovými atomy, alkylovou skupinu se 2 až 18 uhlíkovými atomy, která je substituovaná fenylovou skupinou, benzylovou skupinou nebo cyklopropylmethylou, jehož podstata spočívá v tom, že se nechá reagovat alkyldikarbazát obecného vzorce $R^2-O-CO-NH-NH_2$, ve kterém R^2 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, s alkoholy obecného vzorce R^1-OH , ve kterém má R^1 výše uvedený význam, za přítomnosti katalyzátoru.

CZ 291541 B6

Způsob výroby karbazátů

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby popřípadě substituovaných C_2-C_{20} -alkylkarbazátů reakcí nesubstituovaných C_1-C_4 -alkylkarbazátů s popřípadě substituovanými C_2-C_{20} -alkylalkoholy za přítomnosti katalyzátoru.

Dosavadní stav techniky

Karbazáty se používají jako meziprodukty pro výrobu ochranných prostředků pro rostliny a farmaceuticky. Používají se obzvláště pro syntézy peptidů (viz EP-OS 106 282). Podle J. Biol. Chem. 266, 5525 (1991) se dá aspartát-aminotransferázy. EP-OS 143 078 popisuje použití benzylkarbazátu pro výroby ochranných prostředků pro rostliny.

Karbazáty se obvykle získají reakcí esterů kyseliny chlormravenčí s hydrazinem. Tak je například v Chem. Ber. 92, 1478 (1959) popsána reakce benzylesteru kyseliny chlormravenčí s hydrazinem za tvorby benzylkarbazátu. Přitom je však výroba předproduktu, která probíhá za použití fosgenu, poměrně nákladná.

Podle jiné metody se nechají reagovat symetrické dialkylkarbonáty s hydrazidem (viz J. Am. Chem. Soc. 70, 1181 (1948)). Také zde je výroba předproduktů, především když se přitom jedná o vyšší karbonáty, obtížná nebo nemožná. Dibenzylkarbonát se dá například získat pouze ve velmi nečisté formě, neboť potom se stále vykytuje benzylchlorid jako vedlejší produkt. Tento pracovní postup je také málo hospodárný, neboť jako vedlejší produkt odpadající alkohol se buď zneškodňuje, nebo se musí v následujícím dodatečném izolačním kroku zpětně získávat.

Je tedy potřeba způsobu bezpečné, jednoduše proveditelné a ekonomické výroby karbazátů.

Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu tedy je způsob výroby alkylkarbazátů obecného vzorce I



ve kterém

R^1 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 5 až 18 uhlíkovými atomy, popřípadě substituovanou fluorem, chlorem nebo skupinou $X-R^3$, přičemž X značí kyslík nebo síru a R^3 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, dále značí skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, dále značí popřípadě substituovanou cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, popřípadě substituovanou arylovou skupinu se 6 až 12 uhlíkovými atomy, alkylovou skupinu se 2 až 18 uhlíkovými atomy, která je substituovaná fenylovou skupinou, benzylovou skupinu nebo cyklopropylmethylovou skupinu,

jehož podstata spočívá v tom, že se nechá reagovat alkylkarbazát obecného vzorce II



ve kterém

R^2 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

5 s alkoholy obecného vzorce III



ve kterém má R^1 výše uvedený význam,

10

za přítomnosti katalyzátoru.

Přímé nebo rozvětvené nesubstituované C_1-C_4 -alkylkarbazáty obecného vzorce II jsou ve velkovýrobním měřítku dobře dostupné dialkylkarbonátů obecného vzorce IV

15



ve kterém má R^2 výše uvedený význam,

20 s hydrazinem (viz například Ber. Chem. Ges. 47, 2183 až 2188, (1994)). Dimethylkarbonát je možno také ve velkovýrobním měřítku vyrobit bez použití fosgenu, například oxidací oxidu uhelnatého kyslíkem za přítomnosti methylalkoholu a katalyzátorů (viz například EP-OS 365 083).

25 Alkohol, uvolněný při této reakci, se může zachycovat, takže se reakce podle předloženého vynálezu může provádět prakticky bez nákladné spotřeby chemikálií a bez produkce většího množství odpadů.

Pokud ve vzorcích I a III značí R^1 substituovanou cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými
30 atomy nebo substituovanou arylovou skupinu se 6 až 12 uhlíkovými atomy, přicházejí jako substituenty v úvahu atom halogenu, hydroxyskupina, skupina $X-R^3$, přičemž X značí atom kyslíku nebo síry a R^3 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, skupina $COOR^4$, přičemž R^4 značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, skupina NR^5R^6 , přičemž R^5 a R^6 značí nezávisle na sobě alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,
35 a cykloalkylová skupina, substituovaná popřípadě přímými nebo rozvětvenými alkylovými skupinami s 1 až 4 uhlíkovými atomy a pokud značí substituovanou cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, přicházejí jako substituenty v úvahu také popřípadě substituovaná arylová skupina se 6 až 14 uhlíkovými atomy, popřípadě substituovaná aryloxyskupina se 6 až 14 uhlíkovými atomy, 1-piperidylová skupina, 1-morfolinylová skupina a 1-pyrrolidinylová skupina.

40

U arylových zbytků, také ve formě substituentů alkylových a cykloalkylových skupin a ve formě aryloxysubstituentů se jedná výhodně o fenylovou skupinu, naftylovou skupinu a bifenylovou skupinu.

45 Jako substituenty pro arylové a aryloxylové zbytky přichází například v úvahu alkylová skupina s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxyskupina s 1 až 4 uhlíkovými atomy, dialkylaminoskupina s 1 až 4 uhlíkovými atomy v každém alkylu, nitroskupina a atom halogenu.

Všechny uvedené substituenty mohou být přítomné jednoduše nebo vícenásobně. Může se také
50 vyskytovat vedle sebe dva nebo více různých substituentů.

Výhodně se použijí výchozí látky, kterých R^1 značí cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná fluorem, chlorem, skupinou $X-R^3$, přičemž R^3 má výše uvedený význam, nebo popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxy-
55 skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fluorem a/nebo chlorem substituovanou fenylovou skupinu.

Dále se výhodně použijí výchozí látky, ve kterých R^1 značí cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 2 uhlíkovými atomy.

5

Obzvláště výhodně se použijí výchozí látky, ve kterých R^1 značí pentylovou skupinu, izopentylovou skupinu, hexylovou skupinu, dodecylovou skupinu, hexadecylovou skupinu, oktadecylovou skupinu, cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu nebo cyklohexylovou skupinu.

10

Ve vzorcích II a IV značí R^2 výhodně methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu.

Při provádění způsobu podle předloženého vynálezu je možno nechat reagovat odpovídající alkykarbazát obecného vzorce II, přičemž methylkarbazát, s odpovídajícím alkoholem obecného vzorce III, například v molárním poměru 0,5 až 20 : 1, výhodně 0,9 až 5 : 1, obzvláště výhodně 0,9 až 1,5 : 1, popřípadě za přídavku rozpouštědla, stabilního za daných reakčních podmínek. Jako rozpouštědla přicházejí například v úvahu uhlovodíky, ethery a amidy kyselin, jako je cyklohexan, toluen, chlorbenzen, ethylenglykoldimethylether, diethylenglykoldimethylether a dimethylformamid. Výhodně se používá surový alkykarbazát obecného vzorce II, který se například získá při reakci dialkykarbonátů obecného vzorce IV s hydrazinem bez dalšího čištění nebo meziizolace.

20

Jako katalyzátory přicházejí v úvahu různé bazicky reagující sloučeniny. Z hlediska ulehčení oddělitelnosti po ukončení způsobu podle předloženého vynálezu jsou jako katalyzátory výhodné pevné bazické sloučeniny. Jako příklady takovýchto katalyzátorů je možno uvést hydroxidy alkalických kovů, jako je hydroxid lithný, hydroxid sodný a hydroxid draselný, hydroxidy kovů alkalických zemin, jako je hydroxid vápenatý, uhličitany a hydrogenuhličitany alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jako je uhličitán lithný, uhličitán sodný, uhličitán draselný, uhličitán hořečnatý, uhličitán vápenatý, hydrogenuhličitán sodný a hydrogenuhličitán draselný a alkoholy alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jako je ethanolát lithný a methanolát sodný. Při použití alkoholátů alkalických kovů a kovů alkalických zemin se pro vyloučení tvorby nežádoucích vedlejších produktů volí výhodně takové, které jsou odvozené od odpovídajícího použitého alkoholu obecného vzorce III nebo od jako vedlejší produkt vytvářeného alkoholu obecného vzorce R^2-OH .

35

Jako katalyzátory jsou rovněž použitelné aminosloučeniny, například bicycklické aminosloučeniny, jako je 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en, sloučeniny titanu, jako izopropylát titaničitý a sloučeniny cínu, jako je dibutylcínoxid a dimethylcindidekanát.

40

Katalyzátor se může například použít v množství 0,001 až 10 % hmotnostních, vztaženo na použitý alkykarbazát obecného vzorce II.

45

Reakce podle předloženého vynálezu se může provádět například při teplotě v rozmezí 50 až 250 °C, výhodně 80 až 180 °C a při tlaku 0,01 až 1,0 MPa, výhodně za normálního tlaku.

50

Alkohol obecného vzorce R^2-OH , vytvářející se v průběhu reakce, se výhodně oddestilovává již během reakce. Tento proces se může popřípadě podpořit přídavkem prostředku, vytvářejícího azeotrop, totiž aromatického uhlovodíku, obzvláště toluenu.

Po ukončení reakce podle předloženého vynálezu se může reakční směs například zpracovat tak, že se katalyzátor oddělí, například filtrací nebo extrakcí vodou. Eventuálně přítomný přebytečný alkohol se může popřípadě oddělit destilací. Zbýlý surový reakční produkt se může popřípadě dále čistit pomocí o sobě známých technik, například destilací nebo krystalizací.

55

Je vysloveně překvapivé, že způsob podle předloženého vynálezu dovoluje vyrobit karbazáty technicky jednoduchou cestou a za vyloučení těžko manipulovatelných chemikálií a odpadů, obzvláště takové, které mají veliké a/nebo komplikované stavěné zbytky na karbonyloxyskupině. Ze stavu techniky je totiž známé, že aminoskupiny, vyskytující se v sousedství karbonylových skupin (uspořádání, jaké se vyskytuje u výchozích sloučenin pro reakci podle předloženého vynálezu), reagují s alkoholy za tvorby urethanů nebo esterů kyseliny uhličitě (viz například US-PS 2 834 799, US-PS 2 837 561 a EP-OS 13 957).

10 Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

15 45 g methylkarbazátu se smísí s 54,0 g benzylalkoholu a 2,0 g uhličitanu draselného. Takto získaná reakční směs se zahřívá po dobu 3 hodin na teplotu 130 °C, přičemž vznikající methylalkohol se oddestilovává. Pro zpracování reakční směsi se katalyzátor po ochlazení na teplotu místnosti oddělí filtrací a zbylý benzylalkohol se oddestiluje. Získaný zbytek (46,5 g) sestává podle analýzy plynovou chromatografií z 97 % hmotnostních z benzylkarbazátu. Teplota tání 20 produktu činí 69 °C, ¹H-NMR-spektrum vykazuje, měřeno v deuteriochloroformu, charakteristické absorpce při δ = 3,5; 5,15; 6,35 a 7,25–7,4 ppm.

25

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby alkylkarbazátů obecného vzorce I

30



ve kterém

35 R^1 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 5 až 18 uhlíkovými atomy, popřípadě substituovanou fluorem, chlorem nebo skupinou $X-R^3$, přičemž X značí kyslík nebo síru a R^3 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy; dále značí popřípadě substituovanou cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, popřípadě 40 substituovanou arylovou skupinu se 6 až 12 uhlíkovými atomy, alkylovou skupinu se 2 až 18 uhlíkovými atomy, která je substituovaná fenylovou skupinou, benzylovou skupinou nebo cyklopropylmethylou skupinou,

vyznačující se tím, že se nechá reagovat alkylkarbazát obecného vzorce II

45



ve kterém

50 R^2 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

s alkoholy obecného vzorce III



ve kterém má R^1 výše uvedený význam,

za přítomnosti katalyzátoru.

5

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že pokud ve vzorcích I a III značí R^1 substituovanou cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy nebo substituovanou arylovou skupinu se 6 až 12 uhlíkovými atomy, přicházejí jako substituenty v úvahu atom halogenu, hydroxyskupina, skupina $X-R^3$, přičemž X značí atom kyslíku nebo síry a R^3 značí
10 přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, skupina $COOR^4$, přičemž R^4 značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, skupina NR^5R^6 , přičemž R^5 a R^6 značí nezávisle na sobě alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a cykloalkylová skupina, substituovaná popřípadě přímými nebo rozvětvenými alkylovými skupinami s 1 až 4 uhlíkovými
15 atomy a pokud značí substituovanou cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, přicházejí jako substituenty v úvahu také popřípadě substituovaná arylová skupina se 6 až 14 uhlíkovými atomy, popřípadě substituovaná aryloxyskupina se 6 až 14 uhlíkovými atomy, 1-piperidylová skupina, 1-morfolinylová skupina a 1-pyrrolidinylová skupina.

20

3. Způsob podle nároků 1 a 2, **vyznačující se tím**, že se použijí výchozí látky, ve kterých R^1 značí cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná fluorem, chlorem, skupinou $X-R^3$, přičemž R^3 má výše uvedený význam, nebo popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxyskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fluorem a/nebo chlorem substituovanou fenylovou skupinu.

25

4. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se použijí výchozí látky, ve kterých R^1 značí cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 2 uhlíkovými atomy.

30

5. Způsob podle nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že se použijí výchozí látky, ve kterých R^1 značí pentylovou skupinu, izopentylovou skupinu, hexylovou skupinu, dodecyllovou skupinu, hexadecyllovou skupinu, oktadecyllovou skupinu, cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu nebo cyklohexylovou skupinu.

35

6. Způsob podle nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že se jako alkylkarbazát obecného vzorce II použije sloučenina, ve které značí R^2 methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu.

40

7. Způsob podle nároků 1 až 6, **vyznačující se tím**, že se použije alkylkarbazát obecného vzorce II a alkohol obecného vzorce III v molárním poměru 0,5 až 20 : 1.

45

8. Způsob podle nároků 1 až 7, **vyznačující se tím**, že se jako katalyzátory použijí hydroxidy alkalických kovů, hydroxidy kovů alkalických zemin, uhličitany a hydrogenuhličitany alkalických kovů a kovů alkalických zemin, alkoholáty alkalických kovů a kovů alkalických zemin, aminosloučeniny, sloučeniny titanu nebo sloučeniny cínu.

50

9. Způsob podle nároků 1 až 8, **vyznačující se tím**, že se používá surový alkylkarbazát obecného vzorce II, který se získá při reakci dialkylkarbonátů obecného vzorce IV



50

ve kterém má R^2 u vzorce II uvedený význam, s hydrazinem bez dalšího čištění nebo meziizolace.

10. Způsob podle nároků 1 až 9, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se katalyzátor použije v množství 0,001 až 10 % hmotnostních, vztaženo na použitý alkylkarbazát obecného vzorce II a reakce se provádí při teplotě v rozmezí 50 až 250 °C.

5

Konec dokumentu

10