(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 915917 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 915917

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification (IPC[6])
C07C243/38
C07C241/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **16.12.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **16.12.1991**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **18.06.1992**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

17.12.1990 US 628770

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •**Rohm and Haas Company,** Independence Mall West, Philadelphia, Pa. 19105, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •**Kelly, Martha Jean,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Hydratsiinien selektiivinen asylointi
Selektiv acylering av hydraziner

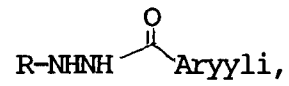
Hydratsiinien selektiivinen asylointi

Esillä oleva keksintö koskee monoasyloitujen hydratsiinien valmistusmenetelmää. Tarkemmin sanottuna esillä oleva keksintö koskee menetelmää, jossa trikloorimetyyliaryyliketonin annetaan reagoida hydratsiinin tai monoalkyloidun hydratsiini kanssa, jotta saadaan monoasyylihydratsiinia tai monoasyylimonoalkyylihydratsiinia. Monoasyylihydratsiitit ja monoasyylimonoalkyylihydratsiinit ovat käyttökelpoisia välivaiheita 1-alkyyli-1,2-diasyylihydratsiinien, jotka ovat tunnettuja aktiivisuudestaan Coleoptera- ja Lepidoptera-lajeja kohtaan, valmistusmenetelmässä.

Selektiivisyys on ongelma, kun hydratsiineja asyloidaan, koska hydratsiini on bifunktionaalinen molekyyli. On olemassa selektiivisyysongelmien kahta tyyppiä. Toinen on selektiivisyys monoasyloitua hydratsiinia kohtaan, samalla kun diasylointi estetään tai vähennetään minimiin. Toinen on asyloinnin alueselektiivisyyden säätely monosubstituoitujen hydratsiinien suhteen. Esillä oleva keksintö tarjoaa tehokkaan menetelmän hydratsiinien selektiiviseksi monoasyloimiseksi sekä substituoimattoman typen asyloinnin monoalkyloiduilla hydratsiineilla.

Esillä olevan keksinnön mukaisessa menetelmässä hydratsiini tai monoalkyloidun hydratsiinin annetaan reagoidatrikloorimetyyliaryyliketonin kanssa halutun monoasyloidun hydratsiinijohdannaisen saamiseksi.

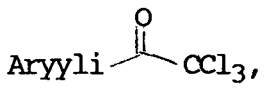
Esillä olevan keksinnön mukaisesti annetaan käyttöön monoasyloidun hydratsiinin, jolla on seuraava kaava



valmistusmenetelmä, jossa seuraavan kaavan mukaisen hydratsiinin



tai vastaavan hydratsiinin hydraatin tai suolan annetaan reagoida trikloorimetyyliaryyliketonin kanssa, jolla on seuraava kaava



jossa R on vety tai (C_1-C_6)alkyyli ja aryyli on fenyyli, joka on substituoitu 1-3 vedyllä, halogeeni, (C_1-C_6)alkyyli, (C_1-C_6)alkoksi, halogeeni(C_1-C_6)alkyyli tai halogeeni(C_1-C_6)alkyyli tai halogeeni(C_1-C_6)alkoksi; tai naftyyli.

Alkyyli tarkoittaa suora- tai haaraketjuisia alkyyliryhmiä, esimerkiksi (C_1-C_6)alkyyliä kuten esimerkiksi metyyliä, etyyliä, n-propyyliä, n-butyyliä, isopropyyliä, t-butyyliä tai neopentyyliä. Alkoksi on esimerkiksi (C_1-C_6)alkoksi kuten esimerkiksi metoksi. Halogeeni tarkoittaa bromia, klooria, fluoria ja jodia. Halogeenialkyyli on esimerkiksi halogeeni(C_1-C_6)alkyyli kuten esimerkiksi trifluorimetyyli. Halogeenialkoksi on esimerkiksi halogeeni(C_1-C_6)alkoksi kuten esimerkiksi trifluorimetoksi.

Edullisesssa patentin suoritusmuodossa R on t-butyyli ja aryyli on 4-((C_1-C_6)alkyyli)fenyyli,2,3-di(Ci-C_6)alkyylifenyyli, 4-halogeenifenyyli, 2-(Ci-C_6)alkyyli-3-(C_1-C_6)alkoksifenyyli,2-(C_1-C_6)alkyyli-3-halogeenifenyyli, 2,3-dihalogeenifenyyli, 2-halogeeni-3-(C_1-C_6)alkyylifenyyli, 2,3-di(C_1-C_6)alkoksifenyyli, 2-halogeeni-3-(C21-C_6)alkoksifenyyli tai 2,3,5-tri(C_1-C_6)alkyylifenyyli.

Mieluummin aryyli on 4-etyylifenyyli, 4-kloorifenyyli, 2,3-dimetyylifenyyli, 2-metyyli-3-metoksifenyyli, 4-metyylifenyyli, 4-n-propyylifenyyli, 2-metyyli-3-kloorifenyyli, 2,3-dimetoksifenyyli, 2-metyyli-3-bromifenyyli, 2-metyyli-3-fluorifenyyli, 2,3-dikloorifenyyli, 2-fluori-3-kloorifenyyli, 2,3-difluorifenyyli, 4-isopropyylifenyyli, 2-kloori-3-metyylifenyyli, 2-bromi-3-metyylifenyyli, 2-kloori-3-metoksifenyyli, 2-etyyli-3-kloorifenyyli, 2-fluori-3-metyylifenyyli tai 2,3-dimetyyli-5-isopropyylifenyyli.

Menetelmässä käytetty hydratsiini voi olla hydraatti, kuten esimerkiksi hydratsiinihydraatti, pelkkä hydratsiini, kuten esimerkiksi metyyli-

hydratsiini tai hydratsiinin suola, kuten esimerkiksi t-butyylihydratsiinin hydrokloridi. Muihin suoloihin kuuluvat hydratsiinisulfaatti tai hydratsiinihydrohalogenidi, kuten esimerkiksi hydratsiinin hydrokloridi. Siinä tapauksessa, että käytetään hydratsiinisuolaa, reaktioseokseen lisätään ekvivalentti määrä emästä, jotta saadaan vapaa hydratsiini. Emästen esimerkkeihin kuuluvat kaliumkarbonaatti, natriumasetaatti, natriummetoksidi, natriumetoksidi, trietyyliamiini sekä natriumhydroksidi. Edullinen emäs on natriumhydroksidi.

Reaktion annetaan tapahtua erilaisissa liuottimissa, kuten esimerkiksi metanolissa, etanoliassa, isopropanolissa, ksyleenissä, vedessä, etyyliasetaatissa, tolueenissa ja metyleenikloridissa. Edullisia liuottimia ovat aproottiset liuottimet, kuten esimerkiksi ksyleeni, tolueeni ja metyleenikloridi.

Reaktion annetaan tapahtua mieluummin ilmakehän paineessa.

Reaktion annetaan tapahtua noin 10 - 100 ^{o}C:ssa, mieluummin noin 20 - 50 ^{o}C:ssa.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä, mutta niiden tarkoituksena ei ole rajoittaa keksintöä millään tavoin.

Esimerkit

Esimerkki 1
1-(4-etyylibetsoyyli)-2-t-butyylihydratsiini

Seokseen, jossa oli t-butyylihydratsiininin hydrokloridia (6.36 grammaa (g), 50 millimoolia (mmoolia)), 5.3 g vettä, 20 milliltraa (ml) metyleenikloridia sekä 4.0 g 50-prosenttista natriumhydroksidiliuosta (50 mmoolia) typen alla, lisättiin pisaroittain huoneenlämpötilassa, 12 minuutin aikana a,a,a-trikloori-4-etyyliasetofenonia (13.88 g, 95.2-prosenttisesti puhdasta, 52.5 mmoolia). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 5.75 tunnin ajan, sitten siihen lisättiin vielä 0.4 g natriumhydroksidiliuosta ja reaktioseosta sekoitettiin yön yli. Reaktio tukahdutettiin vedellä, ja jakeet erotettiin. Metyleenikloridi jae pestiin kaksi kertaa vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä,

suodatettiin ja haihdutettiin tyhjössä saannoksi, joka oli 10.24 g (93 prosentin saanto) vaaleankeltaista, kiinteätä ainetta. Tämän havaittiin sisältävän 92.5 % 1-(4-etyyli)bentsoyyli-2-t-butyylihydratsiinia, vähemmän kuin kuin 0.3 %:a 1-(4-etyyli)bentsoyyli-1-t-butyylihydratsiini-isomeeriä ja vähemmän kuin 0.3 %:a 1,2-di-(4-etyyli)-bentsoyyli-1-t-butyylihydratsiinia.

Esimerkki 2

1-(4-klooribentsoyyli)-2-metyylihydratsiini

Seokseen, jossa oli metyylihydratsiinia (1.63 g, 34.6 mmoolia) ja 55 ml tolueenia typen alla, lisättiin a,a,a,trikloori-4-klooriatsetofenonia (8.55 g, 97.9 %:sesti puhdasta, 34.6 mmoolia) pisaroittain, ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2.75 tunnin ajan. Saatu liete suodatettiin ja kiinteitä aineita pestiin tolueenilla ja ne kuivattiin, jotta saatiin 3.82 g (70 %:n saanto) 1-(4-klooribentsoyyli)-metyylihydratsiinia, sp. 129.5-131 ^{o}C (kirjallisuudessa esitetty sp: 132-133 ^{o}C, Meyer, R.F., J. Heterocyclic Chem., 1965, 2, 305).

Käyttämällä oleellisesti olosuhteita, jotka kuvataan esimerkeissä 1 ja 2, valmistettiin yhdisteet, jotka on lueteltu Taulukossa I. Jos olosuhteet erosivat, ne mainitaan taulukossa. Reaktioiden tuotteet, jotka mainitaan taulukossa, eristettiin joko suodattamalla reaktioseoksen liuottimesta tai uuttamalla happoon, mitä seurasi neutralointi ja tuotteen uuttaminen vesijakeesta. Ilmoitetut sulamispisteet koskevat eristettyä materiaalia, jota ei ole edelleen puhdistettu uudelleenkiteyttämällä.

Taulukko I

Esimerkki no	Aryyli	R	Liuotin Lämpötila	Tuote Eristys	Saanto	Sulamispiste °C	Kirjall. arvo °C
3	Fenyyli	CH_3	Tolueeni RT	Uuttaminen	73	79.5-82	85-86[1] 86-88[3]
4	Fenyyli	H	Tolueeni RT	Suodatus	77	111.5-112.5	112.5[3]
5	Fenyyli	$C(CH_3)_3$	Tolueeni 40°C	Uuttaminen	75	93.5-94.5	94-95[4]
6	4-etyyli-fenyyli	CH_3	Tolueeni RT	Uuttaminen	81	65-71	
7	4-etyyli-fenyyli	$C(CH_3)_3$	Tolueeni 40°C	Suodatus	76		

1. Meyer, R.F., J. Heterocyclic Chem., 1965, 2, 305
2. RT = Huoneenlämpötila
3. Smith, P. A. S., "Derivatives of Hydrazine and other Hydronitrogens having N-N bonds", Benjamin/Cummings Publishing Company, Reading, MA, 1983, s. 83.
4. MacLeay et al, US-Patentti 4008273.

Käyttämällä pääasiallisesti reaktio-olosuhteita, jotka on kuvattu esimerkeissä 1 ja 2, valmistetaan esimerkit 8-26, jotka on lueteltu taulukossa II.

Taulukko II

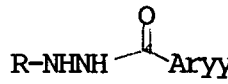
Esim. no	Aryyli	R	Liuotin Lämpötila
8	Fenyyli	CH_3	Ksyleeni RT
9	2,3-dimetyyli-fenyyli	$C(CH_3)_3$	Tolueeni 40 °C
10	2-metyyli-3-metoksifenyyli	$C(CH_3)_3$	Tolueeni 40 °C
11.	4-metyylifenyyli	$C(CH_3)_3$	CH_2Cl_2/NaOH
12.	4-n-propyyli-fenyyli	$C(CH_3)_3$	CH_2Cl_2/NaOH RT
13.	2-metyyli-3-kloorifenyyli	$C(CH_3)_3$	CH_2Cl_2/NaOH
14.	2,3-dimetoksi-fenyyli	$C(CH_3)_3$	CH_2Cl_2/NaOH RT
15.	2-metyyli-3-bromi-fenyyli	$C(CH_3)_3$	CH_2Cl_2/NaOH RT
16.	2-metyyli-3-fluori-fenyyli	$C(CH_3)_3$	CH_3Cl_2/NaOH
17.	2,3-dikloori-fenyyli	$C(CH_3)_3$	CH_2Cl_2/NaOH RT
18.	2-fluori-3-kloori-fenyyli	$C(CH_3)_3$	CH_2Cl_2/NaOH
19.	2,3-difluori-fenyyli	$C(CH_3)_3$	Tolueeni RT
20.	4-isopropyyli-fenyyli	$C(CH_3)_3$	Tolueeni RT
21.	2-kloori-3-metyyli-fenyyli	$C(CH_3)_3$	Tolueeni RT

22.	2-bromi-3-metyyli-fenyyli	$C(CH_3)_3$	Tolueeni RT
23.	2-kloori-3-metoksi-fenyyli	$C(CH_3)_3$	Tolueeni RT
24.	2-etyyli-3-kloori-fenyyli	$C(CH_3)_3$	Tolueeni RT
25.	2-fluori-3-metyyli-fenyyli	$C(CH_3)_3$	Tolueeni RT
26.	2,3-dimetyyli-5-isopropyyli-fenyyli	$C(CH_3)_3$	CH_2Cl_2/NaOH

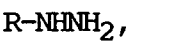
Tulisi olla selvää, että esillä olevan keksinnön spesifikaatio sekä esimerkit esitetään valaisemaan eikä rajoittamaan keksintöä ja että erilaisia muunnoksia ja muutoksia voidaan tehdä.

Patenttivaatimukset

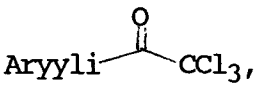
1. Menetelmä monoasyloitujen hydratsiinien, joilla on seuraava kaava



valmistamiseksi antamalla hydratsiinin, jolla on seuraava kaava



tai vastaavan hydratsiinihydraatin tai hydratsiinisuolan reagoida trikloorimetyyliaryyliketonin kanssa, jolla on seuraava kaava



t u n n e t t u siitä, että
R on vety tai (C_1-C_6)alkyyli ja aryyli on fenyyli, joka on substituoitu 1-3 vedyllä, halogeeni, (C_1-C_6)alkyyli, (C_1-C_6)alkoksi, halogeeni(C_1-C_6)alkyyli tai halogeeni(C_1-C_6)alkoksi; tai naftyyli.

2. Patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R on (C_1-C_6)alkyyli, t-butyyli tai metyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että aryyli on 4-(C_1-C_6)alkyylifenyyli, 4-etyylifenyyli, 4-metyylifenyyli, 4-n-propyylifenyyli, 4-isopropyylifenyyli, 2,3-di(C_1-C_6)alkyylifenyyli, 2,3-dimetyylifenyyli, 2-(C_1-C_6)alkyyli-3-(C_1-C_6)alkoksifenyyli, 2-metyyli-3-metoksifenyyli, 4-halogeenifenyyli, 4-kloorifenyyli, 2,3-dihalogeenifenyyli, 2,3-dikloorifenyyli, 2,3-difluorifenyyli, 2-fluori-3-kloorifenyyli, 2-(C_1-C_6)alkyyli-3-halogeenifenyyli, 2-metyyli-3-kloorifenyyli, 2-metyyli-3-bromifenyyli, 2-metyyli-3-fluorifenyyli, 2-etyyli-3-kloorifenyyli, 2,3-di(C_1-C_6)-alkoksifenyyli, 2,3-dimetoksifenyyli, 2-halogeeni-3-(C_1-C_6)alkyylifenyyli, 2-kloori-3-metyylifenyyli, 2-bromi-3-metyylifenyyli, 2-fluori-3-metyylifenyyli, 2,3,5-tri(C_1-C_6)alkyyli tai 2,3-dimetyyli-5-isopropyylifenyyli.

2. Minkä tahansa edellä esitetyn patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu hydratsiini on hydratsiinihydraatti tai metyylihydratsiini.

3. Minkä tahansa edellä esitetyn patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hydratsiini on hydratsiinisuola ja että ekvivalentti määrä emästä, mieluummin kaliumkarbonaattia, natriumasetaattia, natriummetoksidia, natriumetoksidia tai trietyyliamiinia ja vielä mieluummin natriumhydroksidia lisätään reaktioseokseen vapaan hydratsiinin valmistamiseksi.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu hydratsiinisuola on butyylihydratsiinin hydrokloridi, hydratsiinisulfaatti tai hydratsiinin hydrohalogenidi, mieluummin hydratsiinin hydrokloridi.

7. Minkä tahansa edellä esitetyn patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktion annetaan tapahtua liuottimessa, mieluummin metanolissa, etanolissa, isopropanolissa, vedessä tai etyyliasetaatissa, vielä mieluummin ksyleenissä, tolueenissa tai metyleenikloridissa.

8. Minkä tahansa edellä esitetyn patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktion annetaan tapahtua lämpötilassa, joka on 10 ^{o}C:n ja 100 ^{o}C:n välillä, mieluummin 20 ^{o}C:n ja 50 ^{o}C:n välillä.