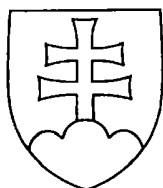


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **26. 4. 2001**
 (31) Číslo prioritnej prihlášky: **00810382.2**
 (32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **4. 5. 2000**
 (33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **EP**
 (40) Dátum zverejnenia prihlášky: **2. 5. 2003**
 Vestník ÚPV SR č.: **5/2003**
 (62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
 (86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP01/04710**
 (87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/83418**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1691-2002(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.7 :

C07C 41/26,
C07C 43/295,
C07C 67/42,
C07C 69/017,
C07C 45/71

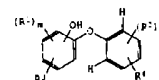
(71) Prihlasovateľ: **CIBA SPECIALTY CHEMICALS HOLDING INC., Basel, CH;**

(72) Pôvodca: **Di Teodoro Armando, Rheinfelden, DE;**
Hölzl Werner, Eschentzwiller, FR;
Reinehr Dieter, Kandern, DE;
Zink Rudolf, Therwil, CH;

(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**(54) Názov: **Spôsob prípravy halogénovaných hydroxydifenylových zlúčenín a ich použitie**

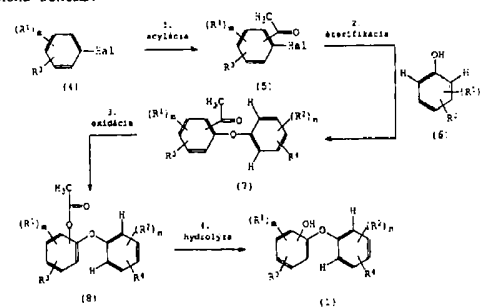
(57) Anotácia:

Opisuje sa spôsob prípravy halogenovaných hydroxydifenylových zlúčenín, ktoré nie sú substituované v polohe 2'- a 6'-, všeobecného vzorca (1), pri ktorom sa v prvom stupni acyluje halogenovaná benzénová zlúčenina, v druhom stupni sa acylovaná zlúčenina éterifikuje pomocou halogenovanej fenolovej zlúčeniny, ktorá nie je ďalej substituovaná v *orto*-polohe, v treťom stupni sa éterifikovaná zlúčenina oxiduje a v štvrtom stupni sa oxidovaná zlúčenina hydrolyzuje, pričom sa reakcia druhého stupňa uskutočňuje v prítomnosti K_2CO_3 a ľubovoľného vhodného Cukata-lyzátoru, pričom sa K_2CO_3 použije v koncentrácii pohybujúcej sa od 0,5 do 3 mol, vzťahnuté na použitú fenolovú zlúčeninu všeobecného vzorca (6), podľa reakčnej schémy, v ktorej R^1 a R^2 nezávisle jeden od druhého znamenajú F, Cl či Br; R^3 a R^4 nezávisle jeden od druhého znamenajú H, C_{1-4} alkyl; m je 1 až 3; a n je 1 alebo 2, a použitie takto pripravených zlúčenín ako dezinfekčných prostriedkov na ochranu organických materiálov pred napadnutím mikroorganizmami.



(1)

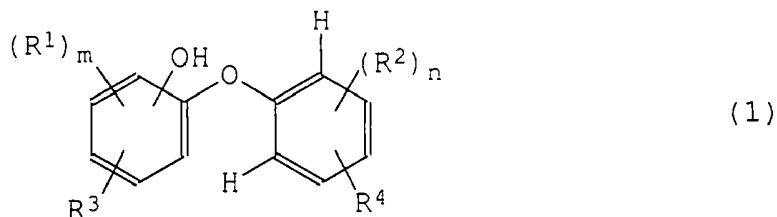
Reakčná schéma:



Spôsob prípravy halogenovaných hydroxydifenylových zlúčenín a ich použitie

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka prípravy halogenovaných hydroxydifenylových zlúčenín všeobecného vzorca 1



v ktorom

R^1 a R^2 nezávisle jeden od druhého znamenajú atóm fluóru, atóm chlóru alebo atóm brómu;

R^3 a R^4 nezávisle jeden od druhého znamenajú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka;

m je 1 až 3; a

n je 1 alebo 2;

a použitia týchto zlúčenín ako dezinfekčných prostriedkov na ochranu organických materiálov pred mikroorganizmami.

Doterajší stav techniky

WO 99/10310 opisuje štvorstupňový spôsob prípravy 2,4,4'-trichlór-2'-hydroxydifenyléteru (triclosanu) acyláciou halogénbenzénovej zlúčeniny (prvý stupeň), éterifikáciou acylovanej zlúčeniny pomocou halogenovanej fenolovej zlúčeniny v reakcii analogickej Ullmannovej reakcii (druhý stupeň), Baeyer-Villigerovou oxidáciou éterifikovanej zlúčeniny (tretí stupeň) a následnou hydrolýzou.

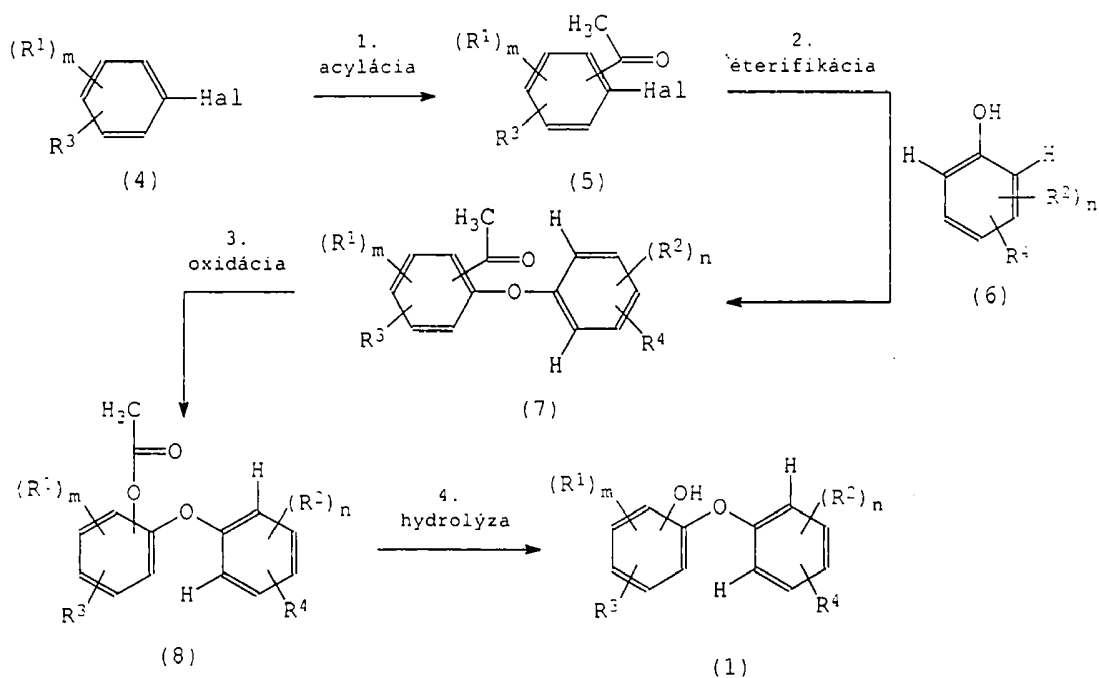
Výťažky sú však pri tomto spôsobe priemerné, najmä v druhom reakčnom stupni (Ullmannova kondenzácia) sa dosahujú výťažky

< 50 %.

Prekvapivo sa zistilo, že významne vyššie výťažky v druhom reakčnom stupni sa môžu dosiahnuť v prípade, že sa pri Ullmannovej kondenzácii použijú ako východiskové zlúčeniny halogenované fenolové zlúčeniny, ktoré nie sú ďalej substituované v orto-polohe.

Podstata vynálezu

Preto sa predkladaný vynález týka štvorstupňového spôsobu prípravy halogenovaných hydroxydifenylových zlúčenín, ktoré nie sú ďalej substituované v polohe 2'- a 6'-, všeobecného vzorca 1, pri ktorom sa v prvom stupni acyluje halogenovaná benzénová zlúčenina, v druhom stupni sa acylovaná zlúčenina éterifikuje pomocou halogenovanej fenolovej zlúčeniny, ktorá nie je ďalej substituovaná v orto-polohe, v treťom stupni sa éterifikovaná zlúčenina oxiduje a v štvrtom stupni sa oxidovaná zlúčenina hydrolyzuje, pričom sa reakcia druhého stupňa uskutočňuje v prítomnosti K_2CO_3 a ľubovoľného vhodného Cu-katalyzátora, pričom sa K_2CO_3 použije v koncentrácii pohybujúcej sa od 0,5 do 3 mol, vzťahované na použitú fenolovú zlúčeninu všeobecného vzorca 6, podľa nasledovnej reakčnej schémy:



Symbole R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m a n v uvedenej schéme majú významy definované pre všeobecný vzorec 1, symbol Hal znamená atóm halogénu.

V prvom reakčnom stupni (acylačná reakcia) sa pripraví zlúčeniny všeobecného vzorca 5. Zvyčajne sa táto reakcia uskutočňuje v prítomnosti Lewisovej kyseliny, napr. halogenidu hliníka, najmä chloridu hlinitého. Lewisova kyselina sa v tomto prípade použije v molárnom množstve predstavujúcom 1 až 3, výhodne 1,25 až 2, vzťahované na halogenovanú zlúčeninu všeobecného vzorca 5. Možným acylačným činidlom pre túto reakciu je acylhalogenid, najmä acetylchlorid.

Alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka je výhodne alkylový zvyšok s priamym alebo rozvetveným reťazcom, napr. metylová skupina, etylová skupina, *n*-propylová skupina, izopropylová skupina, *n*-butylová skupina, sek-butylová skupina alebo terc-butylová skupina.

Lewisova kyselina a acylačné činidlo sa výhodne použijú v ekvimolárnych množstvách. Reakcia sa uskutočňuje v rozpúšťadlách zvyčajných pre Friedel-Craftsove reakcie, napr. nitrobenzéne, dichlórbenzéne, dichlórmetáne alebo 1,2-dichlóretáne. Reakčný čas tejto reakcie zohráva nepodstatnú úlohu a môže sa pohybovať v rámci širokého rozsahu, napr. od 1 do 18 hodín.

V druhom reakčnom stupni sa pripraví zlúčeniny všeobecného vzorca 7. Éterifikácia voľnej hydroxyskupiny halogenovanej fenolovej zlúčeniny všeobecného vzorca 6 sa uskutočňuje v alkalickom prostredí za použitia K_2CO_3 a v prítomnosti ľubovoľného Cu-katalyzátora, napr. kovovej medi, oxidu meďného a oxidu meďnatého, halogenidov medi a acetátov medi alebo $CuCO_3 \cdot Cu(OH)_2$, a inertného organického rozpúšťadla, napr. toluénu alebo xylénovej izomérovej zmesi. Reakcia sa však môže uskutočňovať aj v prítomnosti polárnych rozpúšťadiel, napr. *N,N*-dimetylformamidu (DMF) alebo dimetylsulfoxidu (DMSO).

Reakčný čas tohto reakčného stupňa zvyčajne predstavuje 1 až 24 hodín, výhodne 2 až 10 hodín; teplota sa pohybuje od 80 do 250 °C, výhodne od 100 do 170 °C.

Báza (K_2CO_3) sa použije v koncentráciách pohybujúcich sa približne od 0,8 do 2 mol na mól, a najmä od 0,9 do 1,1 mol na mól, vzťahované na použitú fenolovú zlúčeninu.

Fenolová zlúčenina všeobecného vzorca 6 sa výhodne použije vo výraznom nadbytku.

V treťom reakčnom stupni (oxidácia) sa pripraví zlúčeniny všeobecného vzorca 8.

Oxidácia acylovej zlúčeniny všeobecného vzorca 7 na zlúčeninu všeobecného vzorca 8 (Baeyer-Villigerova oxidácia) sa môže uskutočniť s použitím rozličných oxidačných činidiel. Vhodnými oxidačnými činidlami sú napríklad:

- zmes zriedenej kyseliny peroctovej a acetanhydridu v prítomnosti katalytického množstva kyseliny chloristej;
- kyselina *m*-chlórperoxybenzoová (MCPBA) vo vode;
- kyselina diperoxydodekándiová (DPDDA);
- zmes zriedenej kyseliny peroctovej a acetanhydridu a kyseliny sírovej;
- kyselina peroxybenzoová (PBA);
- zmes natriumborátu a kyseliny trifluóroctovej;
- zmes kyseliny mravčej, peroxidu vodíka, acetanhydridu, oxidu fosforečného a kyseliny octovej;
- zmes kyseliny octovej, peroxidu vodíka, acetanhydridu a oxidu fosforečného;
- zmes peroxidu vodíka/kyselina sírová/kyselina octová;
- zmes $K_2S_2O_8$, kyseliny sírovej a zmesi 1 : 1 voda/metanol;
- zmes kyseliny octovej a draselnej soli kyseliny monoperoxy-maleínovej;
- zmes trichlórmetylénu, draselnej soli kyseliny monoperoxymaleínovej a hydrogensíranu sodného;

- zmes maleínanhydridu, acetanhydridu, peroxidu vodíka a tri-chlórmetánu;
- zmes maleínanhydridu, komplexu močovina-peroxid vodíka a kyseliny octovej;
- magnéziummonoperftalát;
- zmes acetanhydridu, kyseliny sírovej a H_2O_2 ;
- zmes kyseliny dichlóroctovej a H_2O_2 .

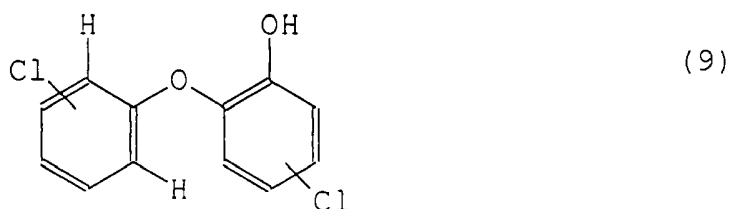
Výhodne sa na oxidáciu použije kyselina *m*-chlórperoxybenzoová (MCPBA) alebo zmes peroxid vodíka/kyselina sírová/kyselina octová.

Ak je to žiaduce, môže sa k oxidačnému činidlu ďalej pridať komerčne dostupné zmáčadlo. Reakčný čas sa pohybuje v rámci širokého rozsahu približne od 0,5 do približne 15 hodín, výhodne od 1 do 8 hodín. Reakčná teplota sa pohybuje v rozsahu od -20 do približne $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodne od 0 do približne $85\text{ }^{\circ}\text{C}$.

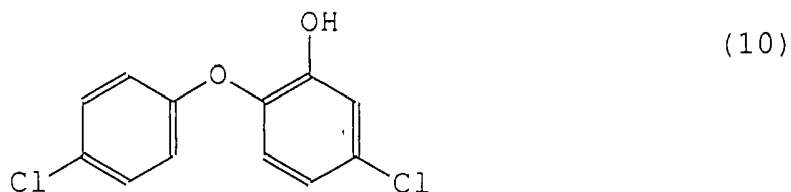
Následná hydrolýza za vzniku požadovaného halogénhydroxydifenyléteru všeobecného vzorca 1 prebieha kvantitatívne v kyslom alebo alkalickom prostredí.

Spôsob podľa predkladaného vynálezu sa výhodne týka prípravy halogénhydroxydifenylových zlúčenín všeobecného vzorca 1, v ktorom R^1 a R^2 znamenajú atóm chlóru.

Zvlášť výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca 1 majú vzorec 9



a najmä vzorec 10



Halogenované hydroxydifenylové zlúčeniny pripravené podľa predkladaného vynálezu sú nerozpustné vo vode, avšak rozpustné v zriedenom roztoku hydroxidů sodného a hydroxidu draselného a prakticky vo všetkých organických rozpúšťadlách. Vďaka týmto požiadavkám na rozpustnosť je ich použiteľnosť na reguláciu mikroorganizmov, najmä baktérií, a ako dezinfekčných prostriedkov na ochranu organických materiálov a výrobkov pred napadnutím mikroorganizmami veľmi mnohostranné. Preto sa môžu použiť v zriedenej či nezriedenej forme, napr. spoločne so zmáčadlami alebo dispergačnými činidlami, napr. ako mydlový alebo syndetový roztok, na dezinfekciu a čistenie ľudskej kože a rúk, tvrdých výrobkov a v kompozíciách dentálnej hygieny.

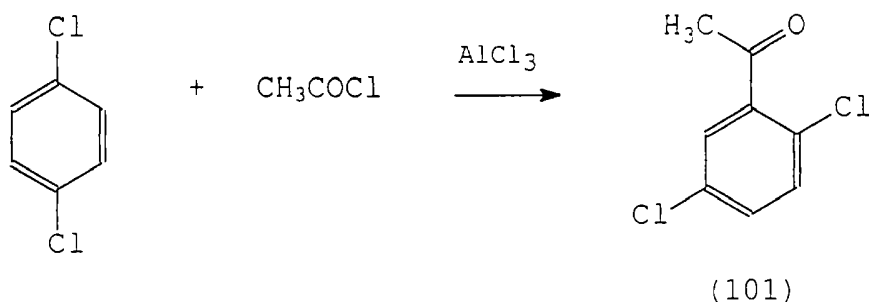
Nasledovné príklady uskutočnenia vynálezu ilustrujú predkladaný vynález, avšak zo žiadneho hľadiska ho nijako neobmedzujú.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Príprava 2,5-dichlóracetofenónu (prvý reakčný stupeň)

Reakčná schéma:



147 g (1,0 mol) *p*-dichlórbenzénu sa úplne rozpustí pri teplote 60 °C v zariadení vybavenom prikvapávacím lievikom, mie-

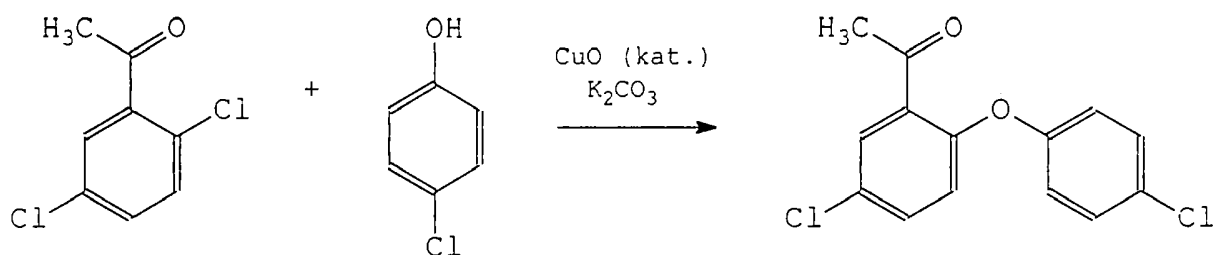
šadlom a spätným chladičom. K tavenine sa pridá 120 g (0,9 mol) bezvodého AlCl_3 . Potom sa k ľahko miešateľnej suspenzii pri teplote $60\text{ }^\circ\text{C}$ po kvapkách pridáva počas približne 1 hodiny 39,3 g (0,5 mol) acetylchloridu, pričom pomaly vzniká číry roztok. Po zohriatí na teplotu $110\text{ }^\circ\text{C}$ sa zmes pri tejto teplote mieša počas 7 hodín. Po ochladení na teplotu miestnosti sa hnedá reakčná hmota hydrolyzuje opatrným zliatím na zmes 200 ml vody a 200 g ľadu. Teplota zmesi sa v priebehu hydrolýzy udržiava medzi 30 and $40\text{ }^\circ\text{C}$ pomocou vonkajšieho ochladzovania. Po separácii fáz sa nižšia, t. j. organická fáza, premyje 400 ml vody a po čerstvej separácii fáz sa podrobí frakčnej destilácii. Vodná fáza sa odstráni.

Výťažok: 66 g 2,5-dichlóracetofenónu (70 % teórie, vzťahnuté na acetylchlorid).

Príklad 2

Príprava 1-[5-chlór-2-(2,4-dichlórfenoxy)fenyl]etanónu (druhý reakčný stupeň)

Reakčná schéma:



Najskôr sa zavedie 164,4 g K_2CO_3 (1,03 mol), 0,86 g oxidu meďnatého a 600 g xylénovej izomérovej zmesi a za miešania sa zavedie 132,5 g 4-chlórfenolu a 189,1 g 2,5-dichlóracetofenónu. Sivá suspenzia sa zohrieva pod spätným chladičom na teplotu $144\text{ }^\circ\text{C}$ a v odlučovači vody sa vydestiluje 8 g vody. Po období pokoja trvajúcom 2,5 h pri teplote $145\text{ }^\circ\text{C}$ sa reakčná hmota ochladí na teplotu $80\text{ }^\circ\text{C}$, pridá sa 500 g vody a zmes sa mieša počas 15 minút. Potom sa počká na oddelenie fáz v separačnom lieviku. Nižšia vodná fáza sa odseparuje (670 g). Konverzia vo

zvyšnej organickej fáze (odsolená reakčná hmota; 921 g) sa stanoví pomocou HPLC (kvapalinová chromatografia s vysokou rozlišovacou schopnosťou).

Výťažok: 257,0 g zlúčeniny vzorca 102 (91,3 % teórie).

Príklad 3

Príprava 1-[5-chlór-2-(2,4-dichlórfenoxy)fenyl]etanónu (druhý reakčný stupeň) pomocou bázičného uhličitanu meďnatého ako katalyzátora

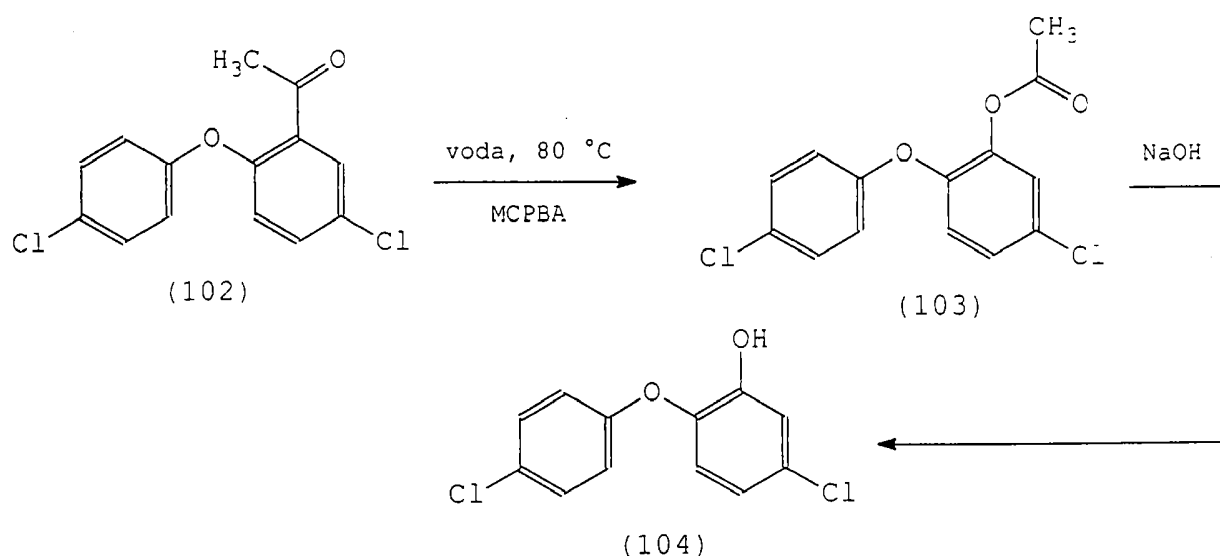
Postup je zhodný s príkladom 2 s tým rozdielom, že miesto oxidu meďnatého sa použije bázičný uhličitan meďnatý ($\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu(OH)}_2$).

Výťažok: 260,7 g zlúčeniny 102 (92,6 % teórie).

Príklad 4

Príprava 5-chlór-2-(4-chlórfenoxy)fenolu (tretí a štvrtý reakčný stupeň)

Reakčná schéma:



14 g acetylovej zlúčeniny vzorca 102 sa suspenduje v 100 ml deionizovanej vody pri teplote 20 °C pomocou zmáčadla. V tomto sa rozptýli 29 g 70 % kyseliny *m*-chlórperoxybenzoovej (MCPBA) a

zmes sa zohrieva za miešania. Od teploty 52 °C sa tvorí fáza živica/voda; zmes sa zohrieva na teplotu približne 80 °C a udržiava sa pri tejto teplote počas 7 hodín.

Na odstránenie nadbytku peroxidu sa pôsobí 0,5 g hydrogen-siričitanu sodného. Pridaním 50 ml xylénovej izomérovej zmesi a 9 g 10 N NaOH sa získajú dve číre fázy. Vodná fáza s hodnotou pH predstavujúcou 12 sa odseparuje; fáza rozpúšťadla obsahujúca zlúčeninu vzorca 103 sa premýva vodou až do neutralizácie.

Na hydrolýzu esteru sa xylénová fáza podrobí pôsobeniu 24 g 10 % NaOH a mieša sa za zohrievania pod spätným chladičom (teplota približne 95° C) počas 5 hodín. Xylénová fáza sa potom odseparuje a pH svetlohnedej vodnej fázy sa upraví na hodnotu približne 3 pomocou 4 g 34 % kyseliny chlorovodíkovej pri teplote 25° C. V priebehu toho sa produkt vyzráža vo forme pieskovej, béžovo sfarbenej látky, a po filtrácii sa môže dôkladne premyť vodou pomocou podtlakového filtra. Po vysušení sa získa 5 g surového produktu vzorca 104 s teplotou topenia 73 až 74 °C.

Po rekryštalizácii z petroléteru 80/110 sa získa čistá látka v podobe bezfarebných kryštálov s teplotou topenia 74 až 74,5° C.

Príklad 5

Príprava 5-chlór-2-(4-chlórfenoxy)fenolu (tretí a štvrtý reakčný stupeň)

a) Príprava Baeyer-Villigerovej reakcie (BV činidlo)

Spočiatku sa zavedie 300 g bezvodej kyseliny octovej, do nej sa odmeria 102 g 96 % kyseliny sírovej (interná teplota < 30 °C). Potom sa odmeria 106,2 g 50 % roztoku peroxidu vodíka a interná teplota sa udržiava na < 20 °C.

Zmes sa potom mieša pri teplote 20 °C počas ďalšej hodiny.

b) Príprava Baeyer-Villigerovej počiatočnej zmesi (BV počiatočná zmes)

Najskôr sa za ochladzovania zavedie 450 g bezvodej kyseliny octovej, do nej sa odmeria 440 g 96 % kyseliny sírovej (interná teplota $< 30\text{ }^{\circ}\text{C}$), potom sa pri internej teplote $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ zavedie 281,1 g kryštalického 2-acetyl-4,4'-dichlórfenyléteru.

c) Baeyer-Villigerova reakcia

V priebehu 4 hodín (interná teplota $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) sa BV činidlo nadávkuje do BV počiatočnej zmesi.

Reakčná zmes sa potom udržiava na internej teplote $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ počas 2 hodín a počas 0,5 hodiny na internej teplote $50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

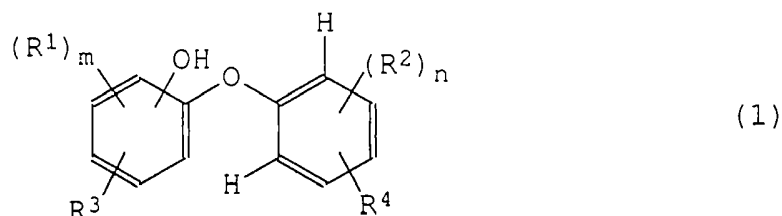
d) Spracovanie

Spracovanie sa uskutoční bežnými spôsobmi.

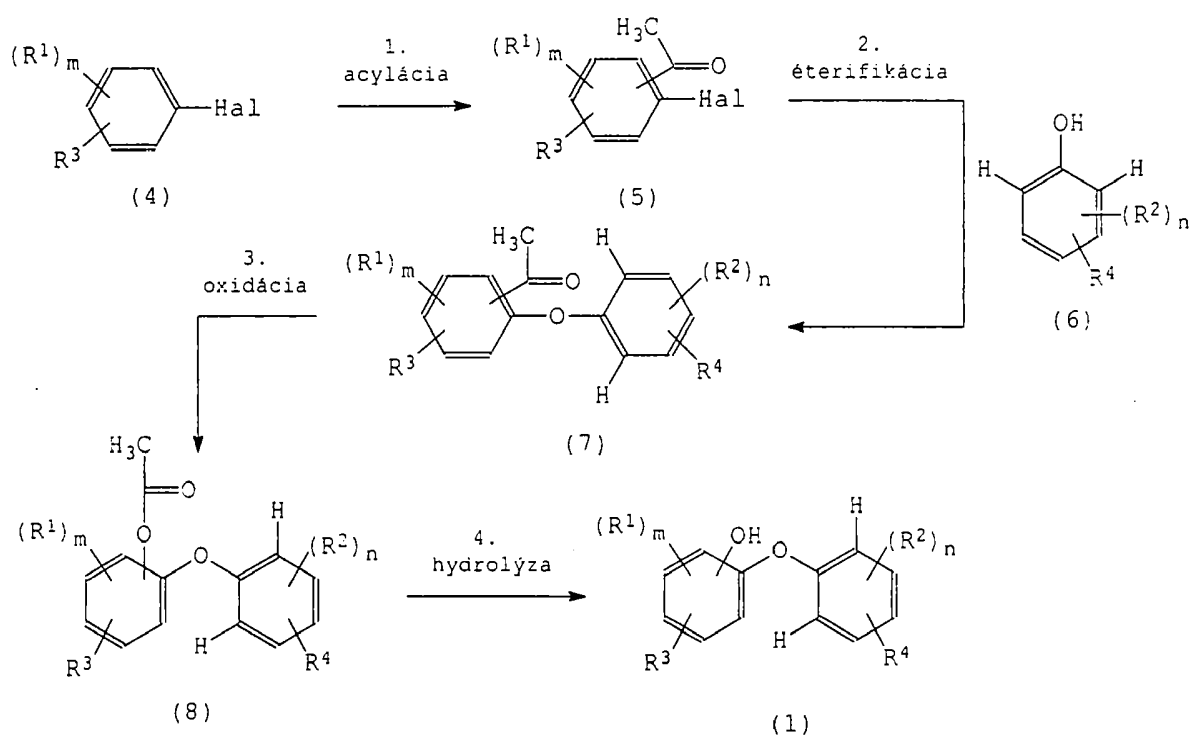
Získa sa 623 g 2-OH-4,4'-DCDPE v podobe 30 % roztoku v 1,2-PG. To zodpovedá 187 g 100 % 2-OH-4,4'-DCDPE (73 % teórie).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Spôsob prípravy halogenovaných hydroxydifenylových zlúčenín, ktoré nie sú substituované v polohe 2'- a 6'-, všeobecného vzorca 1



v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa v prvom stupni acyluje halogenovaná benzenová zlúčenina, v druhom stupni sa acylovaná zlúčenina éterifikuje pomocou halogenovanej fenolovej zlúčeniny, ktorá nie je ďalej substituovaná v orto-polohe, v treťom stupni sa éterifikovaná zlúčenina oxiduje a v štvrtom stupni sa oxidovaná zlúčenina hydrolyzuje, pričom sa reakcia druhého stupňa uskutočňuje v prítomnosti K_2CO_3 a ľubovoľného vhodného Cu-katalyzátora, pričom sa K_2CO_3 použije v koncentrácii pohybujúcej sa od 0,5 do 3 mol, vztiahnuté na použitú fenolovú zlúčeninu všeobecného vzorca 6, podľa nasledovnej reakčnej schémy:



kde

R^1 a R^2 nezávisle jeden od druhého znamenajú atóm fluóru, atóm chlóru alebo atóm brómu;

R^3 a R^4 nezávisle jeden od druhého znamenajú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka;

m je 1 až 3; a

n je 1 alebo 2.

2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa acylačná reakcia v prvom stupni uskutočňuje v prítomnosti Lewisovej kyseliny.

3. Spôsob podľa ľubovoľného z nárokov 1 a 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa na acylačnú reakciu použije acylhalogenid, výhodne acetylchlorid.

4. Spôsob podľa ľubovoľného z nárokov 1 a 3, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa báza (K_2CO_3), použije v koncentrácii od 0,8 do 2 mol, vzťahnuté na použitú fenolovú zlúčeninu.

5. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa báza použije v koncentrácii od 0,9 do 1,1 mol, vzťahnuté na použitú fenolovú zlúčeninu.

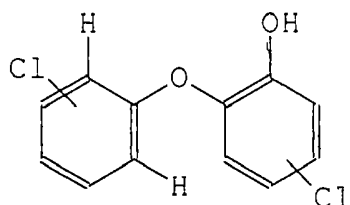
6. Spôsob podľa ľubovoľného z nárokov 1 a 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa oxidácia v treťom reakčnom stupni uskutočňuje v prítomnosti perkarboxylových kyselín.

7. Spôsob podľa nároku 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa oxidácia uskutočňuje v prítomnosti kyseliny *m*-chlórperoxybenzoovej alebo kyseliny peroctovej.

8. Spôsob podľa ľubovoľného z nárokov 1 a 5, v y z n a č u - j ú c i s a t ý m, že sa oxidácia v treťom reakčnom stupni uskutočňuje v prítomnosti zmesi peroxid vodíka/kyselina síro- vá/kyselina octová.

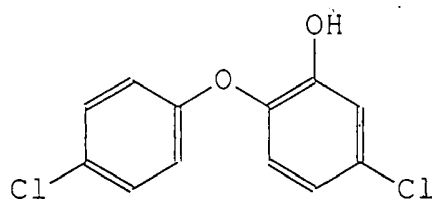
9. Spôsob podľa ľubovoľného z nárokov 1 a 8, v y z n a č u - j ú c i s a t ý m, že sa týka prípravy zlúčenín všeobecného vzorca 1, v ktorom R^1 a R^2 znamenajú atómy chlóru.

10. Spôsob podľa ľubovoľného z nárokov 1 a 9, v y z n a č u - j ú c i s a t ý m, že sa týka prípravy zlúčenín vzorca 9



(9).

11. Spôsob podľa ľubovoľného z nárokov 1 a 9, v y z n a č u - j ú c i s a t ý m, že sa týka prípravy zlúčenín vzorca 10



(10)

12. Použitie zlúčenín pripravených spôsobom podľa ľubovoľného z nárokov 1 až 11 ako dezinfekčných prostriedkov na ochranu orga- nických materiálov pred napadnutím mikroorganizmami.