

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

295 841

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 C 281/02

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2002-1185**
(22) Přihlášeno: **26.09.2000**
(30) Právo přednosti: **06.10.1999 US 1999/413072**
(40) Zveřejněno: **12.11.2003**
(**Věstník č. 11/2003**)
(47) Uděleno: **14.09.2005**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **16.11.2005**
(**Věstník č. 11/2005**)
(86) PCT číslo: **PCT/US2000/026465**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/025191**

(73) Majitel patentu:

UNIROYAL CHEMICAL COMPANY, INC.,
Middlebury, CT, US
CROMPTON CO./CIE, Elmira, CA

(72) Původce:

Chee Gaik-Lean, Guelph, CA
Park Sheldon Bernard, Waterloo, CA
Dekeyser Mark Achiel, Waterloo, CA

(74) Zástupce:

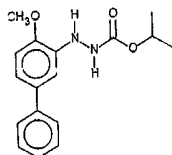
JUDr. Miloš Všečetka, Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:

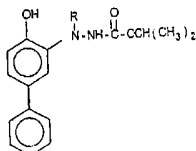
**Způsob přípravy bifenazátové sloučeniny a
meziprodukty tohoto způsobu**

(57) Anotace:

Způsob přípravy bifenazátové sloučeniny obecného vzorce II zahrnující (a) reakci 4-hydroxybifenyly s diizopropylazodikarboxylátem v přítomnosti účinného množství Lewisovy kyseliny ve vhodném rozpouštědle za vzniku sloučeniny obecného vzorce IB; (b) hydrolyzu sloučeniny obecného vzorce IB v přítomnosti účinného množství bazické látky a vhodného organického rozpouštědla za vzniku sloučeniny obecného vzorce IA; a (c) methylaci sloučeniny vzorce IA v přítomnosti účinného množství methylačního činidla a bazické látky ve vhodném organickém rozpouštědle za vzniku bifenazátové sloučeniny obecného vzorce II. Do rozsahu řešení rovněž náleží meziprodukty tohoto postupu, které je možno společně vyjádřit obecným vzorcem I, ve kterém: R znamená atom vodíku nebo skupinu $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.



(II)



(I)

CZ 295841 B6

Způsob přípravy bifenzátové sloučeniny a meziprodukty tohoto způsobuOblast techniky

5

Vynález se týká způsobu přípravy bifenzátové sloučeniny, to znamená izopropyl-2-(4-methoxy-[1,1'-bifenyl]-3-yl)hydrazinkarboxylátu, a meziproduktů tohoto postupu, to znamená nových 4-hydroxybifenylhydrazinových derivátů.

10

Dosavadní stav techniky

V popisu k patentu Spojených států amerických 5 367 093 se popisuje postup přípravy miticidního fenylylhydrazinového derivátu, izopropyl-2-(4-methoxy-[1,1'-bifenyl]-3-yl)hydrazinkarboxylátu (bifenzátu), při kterém se používá šestistupňového postupu, který ovšem zahrnuje nežádoucí stupeň přípravy a redukce diazoniové soli.

15

Určité fenylylhydrazinové deriváty je možno připravit za použití metod popsanych v popisu k patentu Spojených států amerických 4 864 032 (aminace Grignardova činidla); v publikaci *Mitchell, J. Org. Chem.* 59: 682 (1994) (aminace elektronově bohatých arenů); a v publikaci *Lenarsic, J. Org. Chem.* 64: 2558 (1999) (za použití elektrofilních azodikarboxylátů).

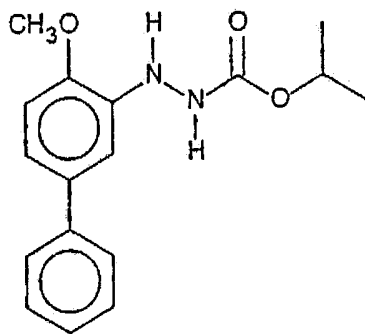
20

Cílem předmětného vynálezu je vyvinout nové meziprodukty, které by byly vhodné pro přípravu bifenzátu. Rovněž je cílem předmětného vynálezu navrhnout nový postup přípravy bifenzátu.

25

Podstata vynálezu

Vynález se týká způsobu přípravy bifenzátové sloučeniny vzorce II

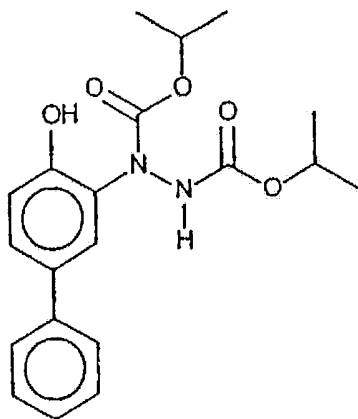


(II),

30

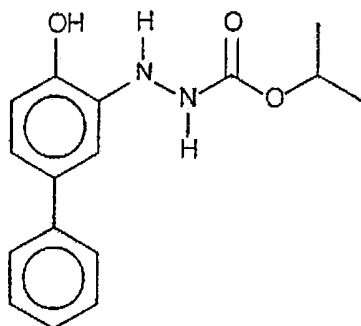
jehož podstata spočívá v tom, že zahrnuje

(a) reakci 4-hydroxybifenylu s diizopropylazodikarboxylátem v přítomnosti účinného množství Lewisovy kyseliny ve vhodném rozpouštědle za vzniku sloučeniny vzorce IB



(IB);

(b) hydrolýzu sloučeniny vzorce IB v přítomnosti účinného množství bazické látky a vhodného organického rozpouštědla za vzniku sloučeniny vzorce IA



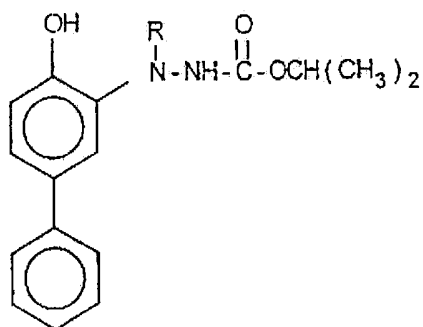
(IA)

5 a

(c) methylaci sloučeniny vzorce IA v přítomnosti účinného množství methylačního činidla a bazické látky ve vhodném organickém rozpouštědle za vzniku požadované výše uvedené bifenazátové sloučeniny vzorce II.

10

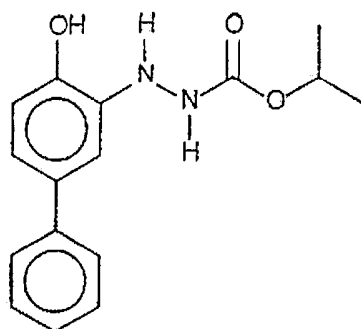
Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží 4-hydroxybifenylylhydrazidové deriváty obecného vzorce I



(I),

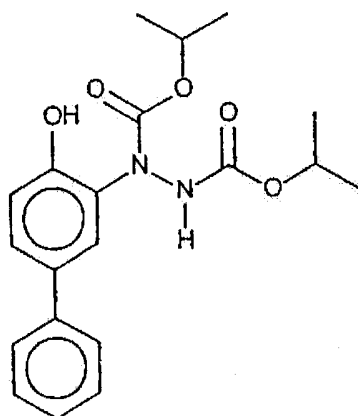
15 ve kterém:

R znamená atom vodíku nebo skupinu $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, přičemž v případě, kdy R znamená atom vodíku jedná se o sloučeninu vzorce IA



(IA)

a v případě, že R znamená skupinu $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, jedná se o sloučeninu obecného vzorce IB



(IB).

- 5 Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží způsob přípravy výše definované sloučeniny vzorce IB, jehož podstata spočívá v tom, že zahrnuje reakci 4-hydroxybifenylu s diisopropylazodicarboxylátem v přítomnosti účinného množství Lewisovy kyseliny ve vhodném rozpouštědle.

- 10 Výhodně se při tomto postupu koncentrace Lewisovy kyseliny ke 4-hydroxybifenylu v reakční směsi pohybuje v rozmezí od 1 : 0,2 do 1 : 1,1 (mol/mol), a ještě výhodněji je tato koncentrace 1 : 1,1 (mol/mol). Lewisova kyselina se výhodně zvolí ze skupiny zahrnující trifluoridetherát boru a chlorid hlinitý. Vhodným rozpouštědlem je při tomto postupu výhodně organické rozpouštědlo ze skupiny zahrnující ethylacetát, dichlormethan, toluen, glym a diethylether.

- 15 Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží postup přípravy výše definované sloučeniny vzorce IA, jehož podstata spočívá v tom, že zahrnuje hydrolyzu sloučeniny vzorce IB v přítomnosti účinného množství bazické látky a vhodného organického rozpouštědla.

- 20 Ve výhodném provedení tohoto postupu se bazická látka zvolí ze skupiny zahrnující hydroxid sodný a hydroxid draselný. Při tomto postupu se organické rozpouštědlo výhodně zvolí ze skupiny zahrnující toluen, dimethylsulfoxid a glym. Uvedená reakce se výhodně provádí při teplotě pohybující se v rozmezí od teploty místnosti do 110 °C. Koncentrace bazické látky ke sloučenině vzorce (IB se při provádění tohoto postupu pohybuje v rozmezí od 7 : 1 do 10 : 1 (mol/mol), ještě výhodněji je tato koncentrace bazické látky ke sloučenině vzorce IB je 7 : 1 (mol/mol).

- 25 Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží postup přípravy výše definované bifenazátové sloučeniny vzorce II, jehož podstata spočívá v tom, že zahrnuje metylaci sloučeniny vzorce IA v přítomnosti účinného množství methylačního činidla a bazické látky a vhodného organického rozpouštědla.

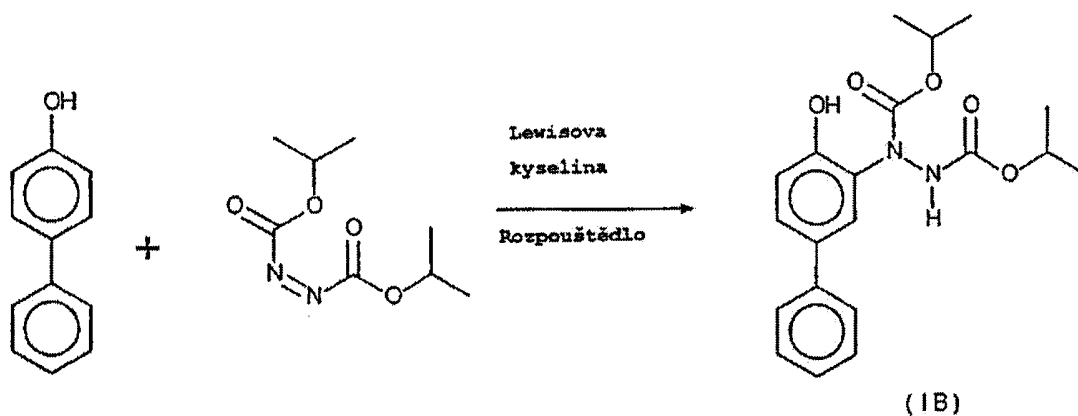
- 30 Ve výhodném provedení tohoto postupu se methylační činidlo vybere ze skupiny zahrnující dimethylsulfát a methyljodid. Bazická látka se ve výhodném provedení tohoto postupu vybere ze

skupiny zahrnující uhličitán sodný a uhličitán draselný. Organické rozpouštědlo se ve výhodném provedení tohoto postupu vybere ze skupiny zahrnující toluen a aceton. Tento postup se výhodně provádí při přibližně teplotě místnosti. Koncentrace methylačního činidla ke sloučenině vzorce IA se při tomto postupu výhodně pohybuje v rozmezí od 1 : 1 do 1,2 : 1 (mol/mol), ještě výhodněji je tato koncentrace 1 : 1 (mol/mol). Koncentrace bazické látky ke sloučenině vzorce IA se při tomto postupu výhodně pohybuje v rozmezí od 1 : 1 do 3 : 1 (mol/mol), ještě výhodněji je tato koncentrace 2 : 1 (hmotn./hmotn.).

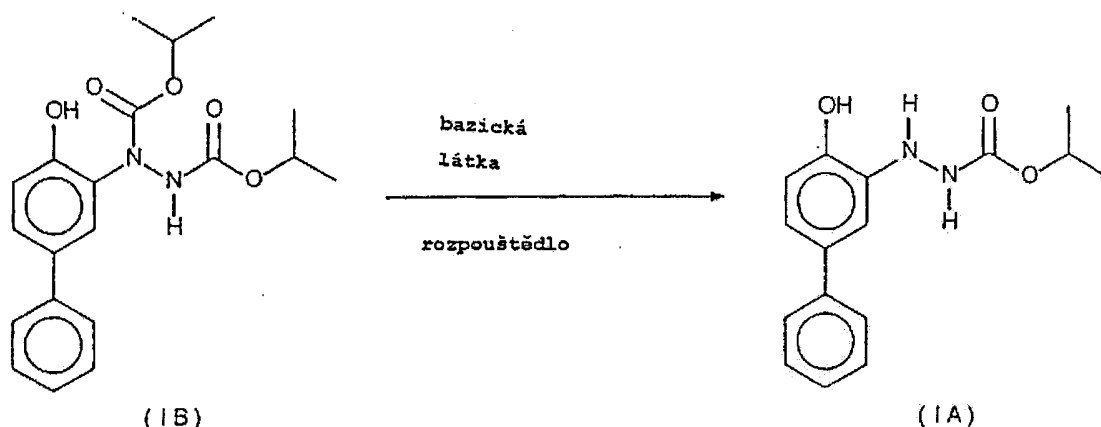
Sloučeniny podle předmětného vynálezu je možno připravit postupem podle následujícího reakčního schématu 1:

Schéma 1

1. Aminace



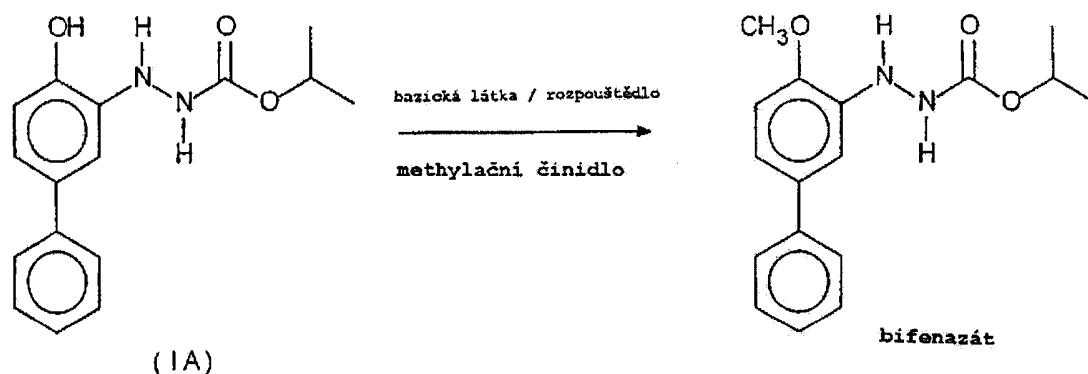
Podle tohoto postupu se do reakce uvádí 4-hydroxybifenyl s diizopropylazodikarboxylátem v přítomnosti účinného podílu Lewisovy kyseliny ve vhodném rozpouštědle, přičemž se připraví sloučenina vzorce IB. Mezi vhodné Lewisovy kyseliny je možno zařadit například trifluorid-etherát boritý a chlorid hlinitý. Koncentrace této Lewisovy kyseliny vzhledem k 4-hydroxybifenyly se v této reakční směsi může pohybovat v rozmezí od asi 1 : 0,2 do asi 1 : 1 (mol/mol), ve výhodném provedení je tento poměr asi 1 : 1,1 (mol/mol). Mezi vhodná organická rozpouštědla patří taková organická rozpouštědla, která neovlivňují nepříznivým způsobem aminační reakci, přičemž mezi tato rozpouštědla je možno zahrnout například ethylacetát, dichlormethan, toluen a glym. Teplota reakční směsi by se měla pohybovat v rozmezí od asi 0 do asi 60 °C, ve výhodném provedení se používá teploty místnosti.

2. *Selektivní hydrolýza*

Sloučenina vzorce IB se zpracuje účinným množstvím bazické látky ve vhodném organickém rozpouštědle, přičemž se připraví sloučenina vzorce IA. Mezi vhodné bazické sloučeniny je možno zařadit takové bazické sloučeniny, které mohou hydrolyzovat esterovou funkční skupinu, přičemž mezi tyto sloučeniny patří například hydroxid sodný a hydroxid draselný. Koncentrace této bazické sloučeniny ke sloučenině vzorce IB se může pohybovat v rozmezí od asi 7 : 1 do asi 10 : 1 (mol/mol), ve výhodném provedení se používá poměru asi 9 : 1 (mol/mol). Mezi vhodná organická rozpouštědla patří taková organická rozpouštědla, která neovlivňují nepříznivým způsobem hydrolyzní reakci, přičemž mezi tato rozpouštědla patří například toluen, dimethylsulfoxid a glym. Ve výhodném provedení podle vynálezu by teplota tohoto organického rozpouštědla měla být vyšší než je teplota místnosti a nižší než 110 °C.

Sloučenina vzorce IA se potom methyduje v přítomnosti účinného podílu methylačního činidla a bazické látky ve vhodném organickém rozpouštědle. Pro účely tohoto vynálezu je uvedeným „methylačním činidlem“ libovolná sloučenina, která je schopná substituovat methylovou skupinu za atom vodíku ve 4-hydroxyskupině ve sloučenině obecného vzorce IA. Mezi vhodná methylační činidla je možno zařadit například dimethylsulfát a methyljodid. Koncentrace methylačního činidla ke sloučenině vzorce IA se může pohybovat v rozmezí od asi 1 : 1 do asi 1 : 1,2 (mol/mol), ve výhodném provedení se používá poměru asi 1 : 1 (mol/mol). Vhodnými bazickými sloučeninami jsou takové bazické sloučeniny, které jsou schopny deprotonovat fenoly, přičemž mezi takové sloučeniny patří například uhličitán sodný a uhličitán draselný. Koncentrace bazické sloučeniny ke sloučenině vzorce IA se může pohybovat v rozmezí od asi 1 : 1 do asi 3 : 1 (mol/mol), ve výhodném provedení je tento poměr asi 2 : 1 (mol/mol). Mezi vhodná rozpouštědla patří taková rozpouštědla, která neovlivňují nepříznivým způsobem methylační reakci, přičemž mezi tato rozpouštědla je možno zařadit například toluen a aceton. Tuto methylační reakci je možno provést přibližně při teplotě místnosti. Tento methylační proces je znázorněn v příkladném provedení v následujícím schématu 2.

Schéma 2

Příklady provedení vynálezu

V následujících příkladech jsou sloučeniny podle vynálezu a postup jejich přípravy blíže vysvětleny s pomocí konkrétních příkladů provedení, přičemž tyto příklady jsou pouze ilustrativní a nijak neomezuji rozsah tohoto vynálezu.

Příklad 1

Postup přípravy bis(1-methylethyl)esteru 1-(4-hydroxy-[1,1'-biphenyl-3-yl])-1,2-hydrazindikarboxylové kyseliny (sloučenina vzorce IB).

Při provádění tohoto postupu se do roztoku 4-hydroxybifenyly (5,50 gramu) v ethylacetátu (60 mililitrů) při teplotě místnosti přidal trifluoridetherát boru (4,1 mililitru). Výsledná směs byla potom ochlazená na teplotu -5°C , přičemž potom byl po kapkách přidán di-izopropyl-azodikarboxylát (6,3 mililitru) a takto získaná směs byla promíchávána při uvedené teplotě po dobu 30 minut a potom bylo v míchání pokračováno při teplotě místnosti po dobu dvou hodin. Tato směs byla potom rychle ochlazená vodou (100 mililitrů) a extrahována ethylacetátem (50 mililitrů). Organická fáze byla oddělena, usušena síranem hořečnatým a zkoncentrována ve vakuu, přičemž byl získán olej, který byl potom zpracován chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž bylo použito 20 % až 30 % ethylacetátu/hexanu, a tímto shora uvedeným postupem byla získána sloučenina vzorce IB ve formě béžové zbarvené pevné látky.

Výtěžek: 10,65 gramu (88%).

^1H NMR (ppm, v CDCl_3):

m(12) 1,30; m(2) 5,04; m(2) 7,10; m(1) 7,32; dd(2) 7,43; m(3) 7,51 – 7,55; br s(1) 8,53.

Příklad 2

Postup přípravy 1-methylethylesteru 2-(4-hydroxy-[1,1'-biphenyl-3-yl])-hydrazinkarboxylové kyseliny (sloučenina vzorce IA).

Podle tohoto postupu byl hydroxid draselný (5,0 gramů) přidán k promíchávané suspenzi sloučeniny vzorce IB, připravené postupem podle příkladu 1 (v množství 5,15 gramu v toluenu (50 mililitrů)). Výsledná purpurově zbarvená směs byla potom promíchávána dusíkem po dobu 20 minut

a potom byla zahřívána při teplotě 45 °C po dobu 4 dní. Takto získaná reakční směs byla potom ochlazená na teplotu 0 °C a potom byl k této směsi přidáván 6 M roztok kyseliny chlorovodíkové tak dlouho, dokud hodnota pH směsi nedosáhla asi 1. Tato směs byla potom extrahována ethylacetátem. Organická fáze byla potom oddělena, promyta solankou, usušena síranem hořečnatým a zkoncentrována, čímž byla získána hnědá pevná látka. Rekrystalizací z toluenu byla získána sloučenina obecného vzorce IA ve formě béžově zbarveného prášku.

Výtěžek: 3,35 gramu (85%).

¹H NMR (ppm, v CDCl₃):

d(6) 1,81; septet(1) 5,04; br d(1) 5,91; br s(1) 6,61; d(1) 6,74; dd(1) 7,01; d(1) 7,14; dd(1) 7,32; dd(2) 7,42; dd(2) 7,61.

Příklad 3

Postup přípravy 1-methylethylesteru 2-(4-methoxy-[1,1'-bifenyl]-3-yl)-hydrazinkarboxylové kyseliny (bifenazát).

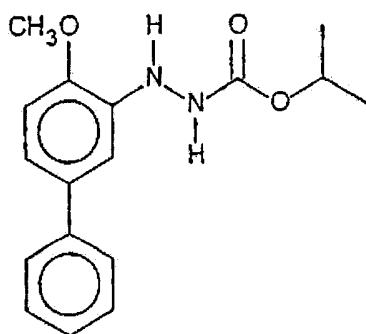
Podle tohoto postupu byla připravena suspenze sloučeniny vzorce IA, která byla získána shora uvedeným postupem podle příkladu 2 (v množství 2,63 gramu) a uhličitanu draselného (2,50 gramu) v acetonu (40 mililitrů), přičemž tato suspenze byla probublávána dusíkem po dobu 20 minut. Potom byl k této suspenzi přidán dimethylsulfát (0,96 mililitru) při teplotě místnosti. Po 2 hodinách byla výsledná reakční směs ochlazená na ledové lázni. Potom byl opatrným způsobem k této reakční směsi přidáván 2 M roztok kyseliny chlorovodíkové (asi 30 mililitrů) tak dlouho, dokud pH této reakční směsi nedosáhlo hodnoty asi 1. Takto získaná reakční směs byla potom zkoncentrována za účelem odstranění většiny acetonu. Pevná látka, která vznikla po zkoncentrování této reakční směsi, byla promyta vodou a hexanem a potom byla usušena vzduchem za současného odsávání, čímž byl získán bifenazát.

Výtěžek: 2,60 gramu.

¹H NMR spektrální hodnoty souhlasily s ¹H NMR hodnotami uváděnými pro bifenazát v patentu Spojených států amerických 5 367 093.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy bifenazátové sloučeniny vzorce II

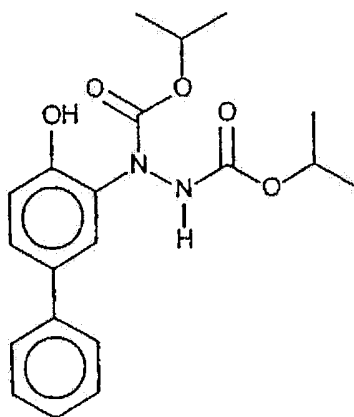


(II),

5

vyznačující se tím, že zahrnuje

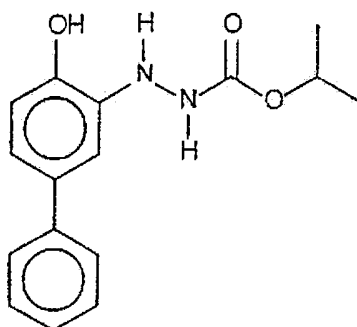
(a) reakci 4-hydroxybifenylu s diizopropylazodikarboxylátem v přítomnosti účinného množství Lewisovy kyseliny ve vhodném rozpouštědle za vzniku sloučeniny vzorce IB



(IB);

10

(b) hydrolýzu sloučeniny vzorce IB v přítomnosti účinného množství bazické látky a vhodného organického rozpouštědla za vzniku sloučeniny vzorce IA

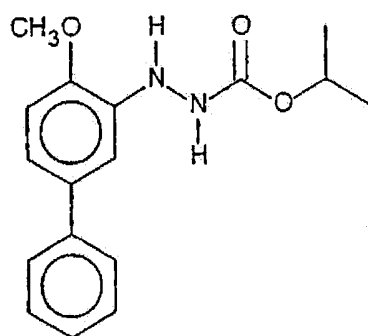


(IA)

a

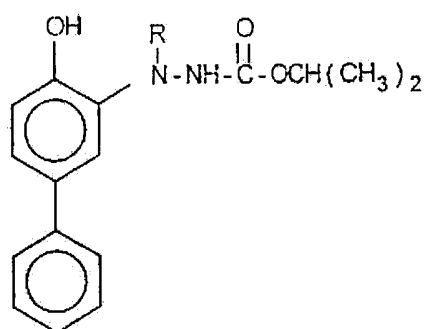
15

(c) methylaci sloučeniny vzorce IA v přítomnosti účinného množství methylačního činidla a bazické látky ve vhodném organickém rozpouštědle za vzniku bifenazátové sloučeniny vzorce II



(II).

2. Sloučenina obecného vzorce I



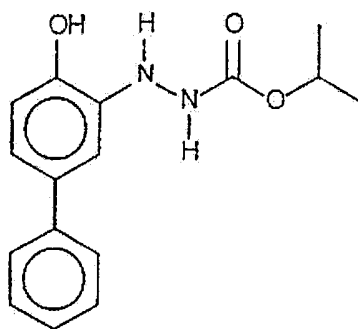
(I),

ve kterém:

5

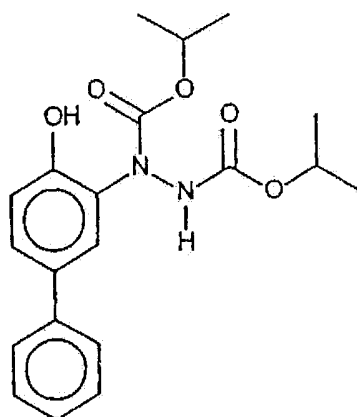
R znamená atom vodíku nebo skupinu $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

3. Sloučenina podle nároku 2 vzorce IA



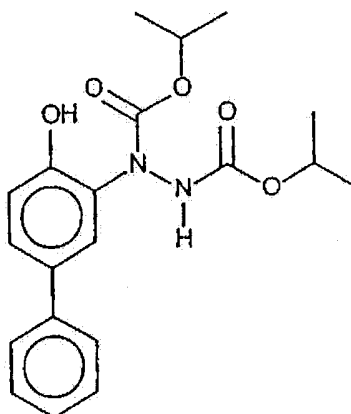
(IA).

4. Sloučenina podle nároku 2 vzorce IB



(IB).

5. Způsob přípravy sloučeniny vzorce IB

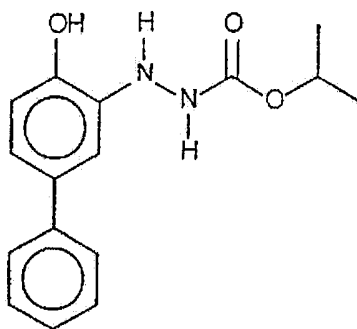


(IB),

- 5 **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že tento postup zahrnuje reakci 4-hydroxybifenylu s diisopropyl-
azodikarboxylátem v přítomnosti účinného množství Lewisovy kyseliny ve vhodném rozpouš-
tědle.
6. Způsob podle nároku 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že koncentrace Lewisovy kyseliny ke
4-hydroxybifenylu v reakční směsi se pohybuje v rozmezí od 1 : 0,2 do 1 : 1,1 (mol/mol).
7. Způsob podle nároku 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že koncentrace Lewisovy kyseliny ke
4-hydroxybifenylu v reakční směsi je 1 : 1,1 (mol/mol).
8. Způsob podle nároku 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že Lewisova kyselina se zvolí ze sku-
piny zahrnující trifluoridetherát boru a chlorid hlinitý.
9. Způsob podle nároku 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že organické rozpouštědlo se zvolí ze
skupiny zahrnující ethylacetát, dichlormethan, toluen, glym a diethylether.

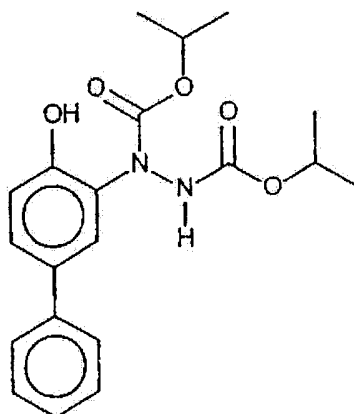
20

10. Způsob přípravy sloučeniny vzorce IA



(IA),

vyznačující se tím, že tento postup zahrnuje hydrolýzu sloučeniny vzorce IB



(IB)

5 v přítomnosti účinného množství bazické látky a vhodného organického rozpouštědla.

11. Způsob podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že bazická látka se zvolí ze skupiny zahrnující hydroxid sodný a hydroxid draselný.

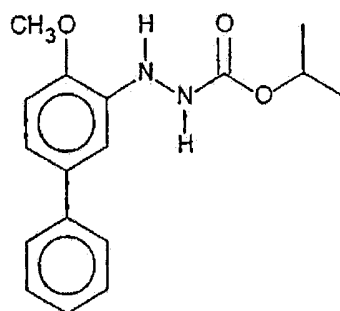
10 12. Způsob podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že organické rozpouštědlo se zvolí ze skupiny zahrnující toluen, dimethylsulfoxid a glym.

13. Způsob podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že se tato reakce provede při teplotě pohybující se v rozmezí od teploty místnosti do 110 °C.

15 14. Způsob podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že koncentrace bazické látky ke sloučenině vzorce IB se pohybuje v rozmezí od 7 : 1 do 10 : 1 (mol/mol).

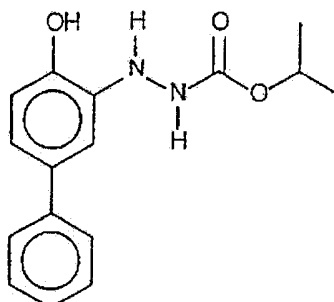
20 15. Způsob podle nároku 14, **vyznačující se tím**, že koncentrace bazické látky ke sloučenině vzorce IB je 7 : 1 (mol/mol).

16. Způsob přípravy bifenazátové sloučeniny vzorce II



(II),

vyznačující se tím, že tento postup zahrnuje methylaci sloučeniny vzorce IA



(IA)

5 v přítomnosti účinného množství methylačního činidla a bazické látky a vhodného organického rozpouštědla.

17. Způsob podle nároku 16, **vyznačující se tím**, že se methylační činidlo vybere ze skupiny zahrnující dimethylsulfát a methyljodid.

10

18. Způsob podle nároku 16, **vyznačující se tím**, že se bazická látka vybere ze skupiny zahrnující uhličitán sodný a uhličitán draselný.

19. Způsob podle nároku 16, **vyznačující se tím**, že se organické rozpouštědlo vybere ze skupiny zahrnující toluen a aceton.

15

20. Způsob podle nároku 16, **vyznačující se tím**, že se postup provádí při přibližně teplotě místnosti.

21. Způsob podle nároku 16, **vyznačující se tím**, že se koncentrace methylačního činidla ke sloučenině vzorce IA pohybuje v rozmezí od 1 : 1 do 1,2 : 1 (mol/mol).

20

22. Způsob podle nároku 21, **vyznačující se tím**, že koncentrace methylačního činidla ke sloučenině vzorce IA je 1 : 1 (mol/mol).

25

23. Způsob podle nároku 16, **vyznačující se tím**, že se koncentrace bazické látky ke sloučenině vzorce IA pohybuje v rozmezí od 1 : 1 do 3 : 1 (mol/mol).

24. Způsob podle nároku 23, **vyznačující se tím**, že koncentrace bazické látky ke sloučenině vzorce IA je 2 : 1 (hmotn./hmotn.).

30

 Konec dokumentu
