



УКРАЇНА

(19) UA (11) 87710 (13) C2

(51) МПК (2009)
C07D 273/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНИХ [1,4,5]-ОКСАДІАЗЕПІНУ

1

2

(21) а200705420

(22) 25.10.2005

(24) 10.08.2009

(86) РСТ/ЕР2005/011432, 25.10.2005

(31) 1776/04

(32) 27.10.2004

(33) СН

(46) 10.08.2009, Бюл.№ 15, 2009 р.

(72) ФАБЕР ДОМІНІК, СН, ЯУ БЕАТ, СН

(73) СІНГЕНТА ПАРТІСІПЕЙШНС АГ, СН

(56) WO, 0117351, A1, 15.03.2001

WO, 0117973, A2, 15.03.2001

WO, 03051853, A1, 26.06.2003

CORRAL, C; LISSAVETZKY, J; QUINTANILLA, G:
"New Method for the Synthesis of Chloro-Substituted
Dibenzo[b,f][1,4,5]thiadiazepines and their 5,6-
Dihydro Derivatives" JOURNAL OF ORGANIC
CHEMISTRY., vol. 47, 1982, pages 2214-2215(57) 1. Спосіб одержання похідного [1,4,5]-
оксадіазепіну, який включає реакцію 4,5-діацил-
[1,4,5]-оксадіазепіну з основою в полярному роз-
чиннику й при підвищеній температурі.2. Спосіб за п. 1, в якому основою, яку використо-
вують, є гідроксид лужного металу.3. Спосіб за п. 1, у якому реакцію проводять у при-
сутності солі, яка розчинна в реакційній суміші.

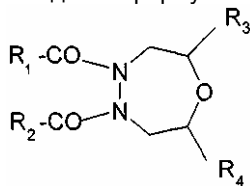
Даний винахід стосується нового способу одержання [1,4,5]-оксадіазепінів і їх застосування як проміжних продуктів для одержання гербіцидів тетрагідропіразолодіонового типу.

Згідно із WO 03/051853, [1,4,5]-оксадіазепіни можна одержати за реакцією різних N,N'-діацилованих гідразинів, наприклад, з 2,2'-дихлордіетиловим ефіром у полярному розчиннику з утворенням 4,5-діацил-[1,4,5]-оксадіазепінів і з наступним видаленням двох ацильних груп за допомогою галогенводневої кислоти.

Відповідно до винаходу несподівано було встановлено, що одержання похідних [1,4,5]-оксадіазепіну можна додатково поліпшити шляхом проведення перетворення 4,5-діацил-[1,4,5]-оксадіазепінів у відповідні [1,4,5]-оксадіазепіни з використанням основи.

Відповідно до цього даний винахід стосується нового способу одержання похідних [1,4,5]-оксадіазепіну за реакцією 4,5-діацил-[1,4,5]-оксадіазепіну з основою в полярному розчиннику й при підвищеній температурі.

Переважні 4,5-діацил-[1,4,5]-оксадіазепіни від-
повідають формулі I



у якій R₁ і R₂ всі незалежно один від одного означають водень, C₁-C₅алкіл, C₁-C₅галогеналкіл, C₂-C₅алкеніл, C₂-C₅алкініл, феніл, алкілфеніл, галогенфеніл, алкоксифеніл, бензил, алкілбензил, галогенбензил, алкоксибензил, C₁-C₅алкокси-C₁-C₅алкіл або C₃-C₆циклоалкіл, або R₁ і R₂ спільно означають C₁-C₄алкілен, 1,2-фенілен або 1,8-нафтилен, і R₃ і R₄ всі незалежно один від одного означають водень, C₁-C₅алкіл, C₁-C₅алкокси-C₁-C₅алкіл, феніл, алкілфеніл, галогенфеніл, алкоксифеніл або бензил.

Переважно, якщо R₁ і R₂ всі незалежно один від одного означають водень або C₁-C₅алкіл, переважно - метил. R₃ і R₄ переважно означають водень.

4,5-Діацил-[1,4,5]-оксадіазепіни формули I, які застосовуються в контексті даного винаходу як вихідні речовини, відомі і їх можна одержати за методиками, які самі по собі відомі, наприклад, за методиками, описаними в WO 03/051853. Вихід таких вихідних речовин можна підвищити у випадку реакції N,N'-діацилованих гідразинів, наприклад, з 2,2'-дихлордіетиловим ефіром, шляхом використання гідроксидів лужних металів і лужноземельних металів як основи й шляхом проведення реакції з додаванням міжфазного каталізатора, такого як, наприклад, ТБАСі (тетрабутиламонійхлорид), ТБАВr (тетрабутиламонійбромід), ТМАСі (тетраметиламонійхлорид) або ТМАВr (тетраметиламонійбромід) або бензилтриетиламонійхлорид, бензилтриетиламонійбромід або Aliquat, і/або шляхом

(13) C2

(11) 87710

(19) UA

безперервного відгону води, яка утворюється під час реакції, з реакційної суміші.

N,N'-Діацильований гідразин можна одержати шляхом проведення реакції гідразингідрату з ефіром карбонової кислоти з утворенням моноацильованого гідразину з наступним, без виділення проміжного моноацильованого гідразину, додаванням ангідриду кислоти до сильно концентрованої водно-спиртової реакційної суміші. Розчинники можна повністю видалити з реакційної суміші, наприклад, шляхом концентрування за допомогою випарювання й потім залишок можна використовувати без додаткового очищення.

Алкільні радикали у визначеннях замісників у сполуках формули I містять від 1 до 5 атомів вуглецю і являють собою, наприклад, метил, етил, пропіл, бутіл або пентил або їх розгалужені ізомери. Алкоксильні радикали утворені із вказаних алкільних радикалів. Алкенільні й алкінільні радикали всі містять від 2 до 5 атомів вуглецю і являють собою, наприклад, етеніл, пропеніл, етиніл або пропініл і їх розгалужені ізомери, а також бутеніл, бутиніл, пентеніл, пентиніл, а також їх розгалужені й ізомери, які містять по два кратні зв'язки. Фенільні радикали також можуть бути моно- або полізаміщеними, наприклад, галогеном, алкілом або алкоксигрупою, кожний з яких містить від 1 до 4 атомів вуглецю, які переважно знаходяться в орто- і мета- або орто- і пара-положеннях. Галогеном переважно є фтор, хлор або бром.

Реакцію, запропоновану в даному винаході, проводять у полярних розчинниках переважно - у воді або спиртах, які переважно мають температуру кипіння, що перевищує 100°C, таких як, наприклад, н-бутанол, н-пентанол, циклогексанол, фенол, бензиловий спирт і переважно - гліколь, діетиленгліколь, гліцерин і C₁-C₄алкокси-C₁-C₄спирти, такі як метоксиізопропанол і етоксіетанол, а також ДМСО (диметилсульфоксид) [(CH₃)₂SO], сульфолан [(CH₂)₄SO₂], НМП (N-метилпіролідон) [(CH₂)₃CONCH₃], ДМА (диметилацетамід) [CH₃CON(CH₃)₂] або ДМФ (диметилформамід) [HCON(CH₃)₂] або їх суміші, і перевага віддається НМП, ДМСО й, особливо, воді. Також можна використовувати двофазні системи, які містять, наприклад, воду й ароматичний розчинник, такий як толуол, хлорбензол, дихлорбензол, ксилол або анізол.

Вираз "підвищена температура" переважно означає температурний діапазон від 50 до 150°C. Особливо переважно використовувати діапазон від 80 до 100°C.

Реакцію також можна проводити під тиском, переважно використовувати тиск, який дорівнює аж до 10 бар.

Шляхом додавання міжфазного каталізатора, такого як, наприклад, TBACl (тетрабутиламонійхлорид), TBABr (тетрабутиламонійбромід), TMACl (тетраметиламонійхлорид) або TMABr (тетраметиламонійбромід), або бензилтриетиламонійхлорид, або бензилтриетиламонійбромід, або Aliquat, можна додатково підвищити вихід реакції.

Основами, які підходять для реакції, запропонованої в даному винаході, переважно є гідроксиди, карбонати й алкоголяти лужних металів і луж-

ноземельних металів і переважними є гідроксиди лужних металів. Особливо переважним є гідроксид калію. На одну ацильну групу, яку видаляють, переважно використовувати від 1 до 2 еквівалентів основи, більш переважно - від 1 до 1,3 еквівалентів. Основу можна використовувати у твердій формі або можна використовувати в розчині в одному із вказаних полярних розчинників, наприклад, у воді при концентрації, що дорівнює від 10 до 70%, переважно - від 40 до 65%.

Виходи виділеного [1,4,5]-оксадіазепіну звичайно становлять від 60 до 95%. Чистота [1,4,5]-оксадіазепіну звичайно становить приблизно 90%.

При синтезі похідних [1,4,5]-оксадіазепіну звичайною методикою є внесення 4,5-діацил-[1,4,5]-оксадіазепіну в полярний розчинник і нагрівання суміші. Потім додають стехіометричну кількість або відповідний надлишок основи й реакційну суміш підтримують при вибраній температурі протягом приблизно від 1 до 10 год., переважно - від 2 до 6 год. Реакційну екстрагують ароматичним розчинником, який погано змішується з реакційним середовищем, таким як хлорбензол, при температурі від 20 до 100°C, переважно - у діапазоні від 60 до 80°C, і одержують розчин, який містить [1,4,5]-оксадіазепін, з якого останній можна виділити звичайним чином, наприклад, шляхом відгону ароматичного розчинника. Екстракцію можна проводити періодично або безперервно.

Однак у принципі можна дозувати 4,5-діацил-[1,4,5]-оксадіазепін замість основи або дозувати обидва компоненти, основу й 4,5-діацил-[1,4,5]-оксадіазепін.

Для полегшення виділення продукту до реакційної суміші можна додати сіль, яка інертна по відношенню до реакційної суміші й розчинна в ній. Сіллю, яка використовується для цієї мети, переважно є та ж сіль, яку отримують при видаленні ацильної групи, тобто ацетат, наприклад, ацетат калію. При відповідній концентрації солі можливе пряме виділення [1,4,5]-оксадіазепіну.

Спосіб, запропонований у даному винаході, можна здійснювати безперервно або періодично й періодична методика є переважною. Тривалість проведення реакції звичайно становить від 1 до 10 год. Періодичну методику проведення реакції переважно проводити в реакторі із пристроєм, що перемішує, а безперервну методику проведення реакції, наприклад, у каскаді реакторів із пристроєм, що перемішує.

У порівнянні з відомими методиками видалення ацильних груп з використанням галогенводневої кислоти спосіб, запропонований у даному винаході, має наступні переваги:

- можна забезпечити більш значні об'ємні виходи, оскільки у випадку реакції з використанням галогенводневої кислоти утворюється в'язка суспензія кристалів, яка містить гідрогалогенід шуканого [1,4,5]-оксадіазепіну, яка при певній концентрації й перевищуючій її сильно утрудняє перемішування реакційної маси,

- шляхом дозування основи й/або 4,5-діацетил-[1,4,5]-оксадіазепіну можна простим способом регулювати реакцію,

- додаток добре розчинних солей дозволяє проводити ефективну екстракцію [1,4,5]-оксадіазепіну,

- підвищується надійність технології, оскільки термічна стабільність похідних [1,4,5]-оксадіазепіну набагато вище, ніж відповідних гідрогалогенідів,

- виділення [1,4,5]-оксадіазепінів шляхом екстракції набагато простіше, ніж виділення відповідних гідрогалогенідів,

- тривалість циклу істотно менше.

Похідні [1,4,5]-оксадіазепіну, отримані в даному винаході, переважно застосовувати як проміжні продукти для одержання гербіцидів, які описані, наприклад, в WO 99/47525.

Наведені нижче приклади додатково ілюструють даний винахід.

Приклад 1: Одержання [1,4,5]-оксадіазепіну

96,6г 4,5-Діацетил-[1,4,5]-оксадіазепіну (вміст 96,5%) вводять при температурі від 75 до 80°C у розчин 67,2г води й 100г ацетату калію. Потім при такій же температурі протягом 30хв. по краплях додають 134,4г 50% водного розчину гідроксиду калію. Потім реакційну суміш підтримують при температурі від 90 до 100°C протягом 4год. Після охолодження до температури, яка дорівнює від 50 до 75°C, проводять екстракцію хлорбензолом (1×200г, 2×100г). Об'єднані екстракти в хлорбензолі містять 33,4г [1,4,5]-оксадіазепіну, що відповідає виходу, рівному 65%.

Приклад 2: Одержання [1,4,5]-оксадіазепіну

96,6г 4,5-Діацетил-[1,4,5]-оксадіазепіну (вміст 96,5%) вводять протягом 15хв., при температурі від 80 до 85°C, у розчин 10,8г води, 100г ацетату калію й 123,2г 50% водного розчину гідроксиду калію. Потім реакційну суміш підтримують при температурі від 90 до 100°C протягом 4год. Після охолодження до температури, яка дорівнює від 50 до 75°C, проводять екстракцію хлорбензолом (1×200г, 2×100г). Об'єднані екстракти в хлорбензолі містять 41,3г [1,4,5]-оксадіазепіну, що відповідає виходу, рівному 80,9%.

Приклад 3: Одержання [1,4,5]-оксадіазепіну

Партія 1: Суміш, що містить 47,2г води, 110г 98% ацетату калію й 111,0г 4,5-діацетил-[1,4,5]-оксадіазепіну (вміст 92,1%) готують при температурі від 90 до 95°C і протягом 1год. по краплях додають 118,2г 60% водного розчину гідроксиду калію, який був нагрітий до температури, яка дорівнює від 75 до 80°C. Потім реакційну суміш підтримують при температурі від 95 до 100°C протягом 4год. Після охолодження до температури, яка дорівнює від 70 до 75°C, проводять екстракцію хлорбензолом (перша екстракція: 1×225г, друга й третя екстракція кожна по 112г). Вихід: 48,5г [1,4,5]-оксадіазепіну в екстракті, що відповідає 86,4% від теоретичного значення.

Партія 2: З використанням половини водної фази після третьої екстракції (що містить 1,05г шуканої сполуки) з партії 1 як початкове завантаження 114,0г 4,5-діацетил-[1,4,5]-оксадіазепіну (вміст 89,5%) вводять при температурі від 90 до 95°C і протягом 1год. по краплях додають 118,2г 60% водного розчину гідроксиду калію, який був нагрітий до температури, яка дорівнює від 75 до

80°C. Потім реакційну суміш підтримують при температурі від 95 до 100°C протягом 4год. Після охолодження до температури, яка дорівнює від 70 до 75°C, проводять екстракцію. Перша екстракція: об'єднаний другий і третій екстракти хлорбензолом з партії 1 (що містить 9,3г шуканої сполуки); друга й третя екстракція: кожна з використанням 112г свіжого хлорбензолу. Вихід: 52,7г [1,4,5]-оксадіазепіну в екстракті, що відповідає 94,1% від теоретичного значення.

Приклад 4: Одержання [1,4,5]-оксадіазепіну

Суміш 35,2г води, 205г хлорбензолу, 100г ацетату калію й 96,6г 4,5-діацетил-[1,4,5]-оксадіазепіну (вміст 96,5%) нагрівають до температури, яка дорівнює від 90 до 95°C. При цій температурі протягом 10хв. по краплях додають 107г 60% водного розчину гідроксиду калію, який був нагрітий до температури, яка дорівнює від 75 до 80°C. Потім реакційну суміш підтримують при температурі від 90 до 100°C протягом 4год. Після охолодження до температури, яка дорівнює від 70 до 75°C, фази розділяють і потім водну фазу двічі екстрагують порціями по 100г хлорбензолу. Вихід: 42,8г [1,4,5]-оксадіазепіну в екстракті, що відповідає 83,8% від теоретичного значення.

Приклад 5: Одержання 4,5-діацетил-[1,4,5]-оксадіазепіну

Суміш, що містить 792г диметилсульфоксиду, 140г N,N'-діацетилгідразину (вміст 99,5%), 33г карбонату калію, 142г гідроксиду калію (вміст 95%) і 6,6г тетраметиламонійхлориду готують при температурі від 80 до 85°C і відкачують при тиску від 20 до 40мбар. При такому вакуумі й при такій же температурі протягом 2год. по краплях додають 258г 2,2'-дихлордіетилового ефіру й потім реакційну суміш підтримують при цих умовах протягом 3год. Під час додавання по краплях і витримувannya воду, яка утворюється при умовах проведення реакції, видаляють відгоном. Після охолодження до температури, яка дорівнює від 20 до 25°C, неорганічну сіль відфільтровують, фільтрат концентрують і залишок кристалізують із 1-пентанолу. Одержують 125,6г 4,5-діацетил-[1,4,5]-оксадіазепіну, який має вміст, що дорівнює 93%, що відповідає виходу, рівному 52,3%.

Приклад 6: Одержання N,N'-діацетилгідразину

Протягом 3год. при температурі від 40 до 45°C, 191г оцтового ангідриду додають до 279г розчину 133,4г моноацетилгідразину, 3,8% N,N'-діацетилгідразину, 18% води, а інше становлять етанол/етилацетат, і потім реакційну суміш підтримують при такій же температурі протягом 1год. Потім весь розчинник відганяють при поступовому підвищенні температури до рівної від 165 до 170°C і одночасному зниженні тиску до рівного від 10 до 20мбар. Залишок, 208г, містить >98% N,N'-діацетилгідразину, що відповідає виходу, рівному >98%.

Приклад 7: Одержання [1,4,5]-оксадіазепіну

Суміш 18,6г 4,5-діацетил-[1,4,5]-оксадіазепіну (100%), 0,54г тетраметиламонійхлориду й 100г сульфолану нагрівають до $T_i=120-125^{\circ}\text{C}$. Протягом 30хв. додають 4,0г гідроксиду калію (95%) і реакційну суміш підтримують при цій температурі. Потім додають 0,50г води. Після додавання ще 8,0г

гідроксиду калію (95%) протягом 2 год. реакційну суміш підтримують при постійній температурі протягом ще 3 год. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури й фільтрують і потім залишок промивають сульфоланом. Отриманий сульфолановий фільтрат (маса 214,9г) має вміст, рівний 1,74%, що відповідає виходу, рівному 3,74 г/100% або 38,1% від теоретичного значення.

Приклад 8: Одержання [1,4,5]-оксадіазепіну

Суміш 10,7г 4,5-дипропіоніл-[1,4,5]-оксадіазепіну (100%) і 2,0г води готують при температурі від 95 до 100°C. 12,9г Гідроксиду калію (50%) додають протягом 1 год. і потім суміш перемішують протягом 2 год. Для завершення реакції додають 0,27г тетраметиламонійхлориду й додають ще 8,0г гідроксиду калію (95%) і потім перемішують при температурі від 95 до 110°C протягом 5 год. Потім до реакційної суміші при 90°C додають 7,0г хлорбензолу й 10,0г води й фази розділяють при 70°C.

Водна фаза: 32,5г, що мають вміст [1,4,5]-оксадіазепіну, рівним 2,82%, що відповідає виходу, рівному 18,0% від теоретичного значення.

Хлорбензольна фаза: 13,0г, що мають вміст [1,4,5]-оксадіазепіну, рівним 10,45%, що відповідає виходу, рівному 26,6% від теоретичного значення.

Приклад 9: Одержання [1,4,5]-оксадіазепіну

Суміш 15,53г 4,5-дибензоіл-[1,4,5]-оксадіазепіну (100%) і 168,0г води готують при температурі від 95 до 100°C, додають 2,0г гідроксиду калію (95%) і потім перемішують протягом 1 год. Для завершення реакції додають 0,27г тетраметиламонійхлориду, протягом декількох годин додають ще 18,34г гідроксиду калію (95%) і потім перемішують при температурі від 95 до 110°C протягом ще 5 год. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, фільтрують і потім промивають за допомогою 200,0г води. Фільтрат продукту: 276,8г, що має вміст [1,4,5]-оксадіазепіну, рівним 0,62%, що відповідає виходу, рівному 33,6% від теоретичного значення.

Приклад 10: Одержання [1,4,5]-оксадіазепіну

Суміш 11,6г 6,7,9,10-тетрагідро-8-окса-5а,10а-дизациклопента[б]нафталін-5,11-діону (100%) і 23,0г води готують при температурі від 95 до 100°C і протягом декількох годин додають 6,78г гідроксиду калію (95%). Для завершення реакції додають 0,27г тетраметиламонійхлориду, протя-

гом декількох годин додають ще 13,56г гідроксиду калію (95%) і потім перемішують при температурі від 95 до 110°C протягом ще 5 год. Щоб реакційну суміш можна було перемішувати, наприкінці додають ще 25г води.

Для обробки додають 28,0г хлорбензолу й 45г води при 95°C. Утворену емульсію охолоджують і аналізують без розділення.

Емульсія хлорбензол/вода: 152,8г, що мають вміст [1,4,5]-оксадіазепіну, рівним 1,95%, що відповідає виходу, рівному 58,4% від теоретичного значення.

Приклад 11: Одержання [1,4,5]-оксадіазепіну

Суміш 210,9г змоченого пентанолем 4,5-діацетил-[1,4,5]-оксадіазепіну (186,2г - 100%) і 42,9г води нагрівають до $T_i=100-105^\circ\text{C}$. У вакуумі відганяють всю воду й 1-пентанол. При такій же температурі протягом 1 год. додають 184,0г розчину гідроксиду натрію (50%). Під час додавання гідроксиду натрію одночасно додають 36,8г води, щоб реакційна суміш залишалася у вигляді розчину. Після наступного перемішування протягом 1 год. реакційну суміш охолоджують до $T_i=90-95^\circ\text{C}$, додають 410г хлорбензолу й фази розділяють при $T_i=90^\circ\text{C}$.

Водна фаза: 420,0г, що мають вміст [1,4,5]-оксадіазепіну, рівним 5,38%, що відповідає виходу, рівному 22,1% від теоретичного значення. Хлорбензольна фаза: 484,0г, що мають вміст [1,4,5]-оксадіазепіну, рівним 10,91%, що відповідає виходу, рівному 51,7% від теоретичного значення.

Приклад 12: Одержання [1,4,5]-оксадіазепіну

Суміш 210,9г змоченого пентанолем 4,5-діацетил-[1,4,5]-оксадіазепіну (186,2г - 100%) і 42,9г води нагрівають до $T_i=100-105^\circ\text{C}$. У вакуумі відганяють всю воду й 1-пентанол. При такій же температурі протягом 1 год. додають 550г розчину гідроксиду літію (10%).

Після наступного перемішування протягом 9 год. реакційну суміш охолоджують до $T_i=90-95^\circ\text{C}$, додають 410г хлорбензолу й фази розділяють при $T_i=90^\circ\text{C}$. Водна фаза: 708,4г, що мають вміст [1,4,5]-оксадіазепіну, рівним 1,18%, що відповідає виходу, рівному 8,2% від теоретичного значення. Хлорбензольна фаза: 424,0г, що мають вміст [1,4,5]-оксадіазепіну, рівним 12,34%, що відповідає виходу, рівному 51,2% від теоретичного значення.