PATENTOVÝ SPIS

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1994 - 2755

(22) Přihlášeno: 09.11.1994

(30) Právo přednosti:
30.11.1993 US 1993/159984
30.12.1993 US 1993/175823

(40) Zveřejněno: 12.07.1995
(Věstník č. 7/1995)

(47) Uděleno: 27.02.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17.04.2002
(Věstník č. 4/2002)

(11) Číslo dokumentu:

289 916

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.[7]:
C 07 C 221/00
C 07 C 225/22

(73) Majitel patentu:
AMERICAN CYANAMID COMPANY, Wayne, NJ, US;

(72) Původce vynálezu:
Cevasco Albert Anthony, Mercer County, NJ, US;

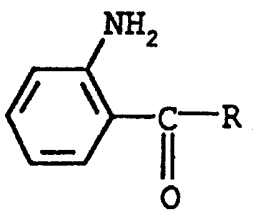
(74) Zástupce:
Čermák Karel JUDr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název vynálezu:

Způsob výroby o-aminofenylketonů

(57) Anotace:

Předmětem řešení je způsob výroby o-aminofenylketonů obecného vzorce I, kde R představuje cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo halogenalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, při němž se 1) nitril obecného vzorce R-CN, kde R má výše uvedený význam, nechá reagovat s halogenidem boritým za přítomnosti rozpouštědla za vzniku 1 : 1 donorního komplexu, 2) tento komplex se nechá reagovat s anilinem za přítomnosti Lewisovy kyseliny za vzniku reakční směsi, 3) tato reakční směs se stripuje inertním plynem, jako je dusík, při teplotě 30 až 150 °C po dobu 1 až 24 hodin a 4) reakční směs zpracovaná stripováním se rozloží vodou za vzniku sloučeniny obecného vzorce I.



(I)

CZ 289916 B6

Způsob výroby o–aminofenylketonů

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby o–aminofenylketonů.

Dosavadní stav techniky

Cykloalkyl– a halogenalkyl–o–aminofenylketonů se používá jako výchozích látek při výrobě herbicidně účinných derivátů sulfamoylmočoviny. Regiospecifický způsob výroby o–aminofenylketonových derivátů je popsán v US patentu č. 4 160 784. V tomto patentu je uveden v širokém rozsahu použitelný způsob výroby celé řady aromatických a nearomatických, substituovaných a nesubstituovaných o–aminofenylketonů. V mnoha případech však je tento způsob komplikován tvorbou nežádoucích vedlejších produktů, které mohou snižovat výtěžky a činit izolaci produktu těžkopádnou.

Sloučenina o–aminofenylcyklopropylketon je obzvláště užitečná při výrobě derivátů 1–(o–cyklopropylkarbonyl)fenylsulfamoylmočoviny. Tyto deriváty jsou vysoce účinnými herbicidy, které jsou tolerantní vůči obilninám a přitom nepoškozují životní prostředí. Při známých způsobech výroby o–aminofenylcyklopropylketonu, jako při způsobech popsaných v US patentech č. 4 160 784 a 5 009 699, se jako výchozí látky používá cyklopropylnitrilu. Cyklopropylnitril však není obchodně dostupný a ani se snadno nepřipravuje, na rozdíl od 4–chlorbutyronitrilu, který lze získat na trhu. Dosud však neexistuje žádný účinný způsob výroby o–aminofenylcyklopropylketonu z jeho 4–halogen–acyklického prekurzoru, 1–(o–aminofenyl)–4–halogen–1–butanonu.

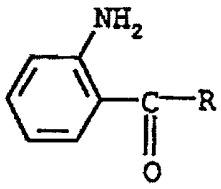
Úkolem tohoto vynálezu je tedy vyvinout zlepšený způsob výroby cykloalkyl– a halogenalkyl–o–aminofenylketonů, při němž by se podstatně snížila tvorba vedlejších produktů a zvýšil výtěžek produktu.

Dalším úkolem tohoto vynálezu je vyvinout efektivní způsob výroby o–aminofenylcyklopropylketonu dehydrohalogenací 1–(o–aminofenyl)–4–halogen–1–butanonu.

Ještě dalším úkolem tohoto vynálezu je poskytnout ekonomický a vhodný zdroj výchozích látek pro výrobu herbicidně účinných derivátů sulfamoylmočoviny.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je způsob výroby o–aminofenylketonů obecného vzorce I



(I),

kde

R představuje cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo halogenalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

jehož podstata spočívá v tom, že se

1) nitril obecného vzorce II

R–CN (II),

kde R má výše uvedený význam, nechá reagovat s halogenidem boritým za přítomnosti rozpouštědla za vzniku 1 : 1 donorního komplexu,

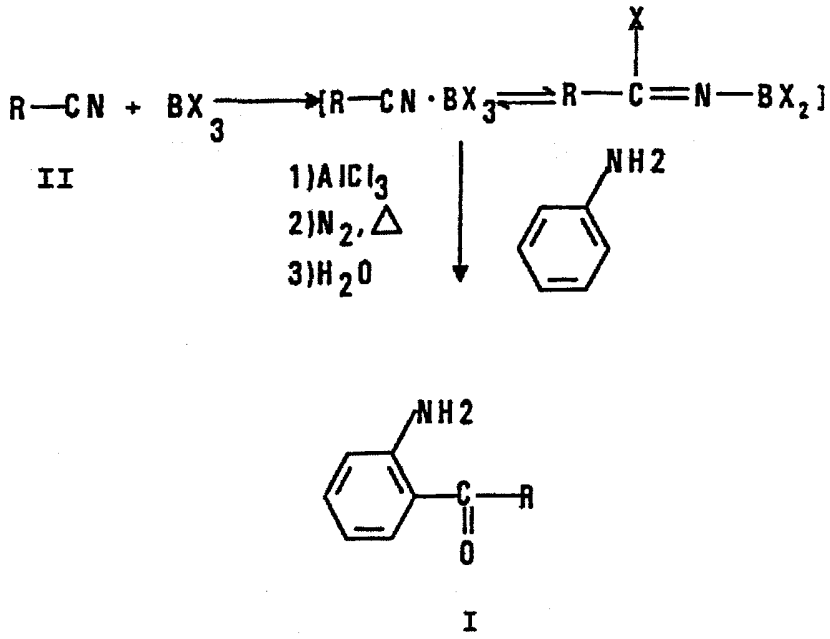
2) tento komplex se nechá reagovat s anilinem za přítomnosti Lewisovy kyseliny za vzniku reakční směsi,

3) tato reakční směs se stripuje inertním plynem, při teplotě 30 až 150 °C po dobu 1 až 24 hodin a

4) reakční směs zpracovaná stripováním se rozloží vodou za vzniku sloučeniny obecného vzorce I.

Jednotlivé sekvence výše uvedeného výrobního postupu jsou znázorněny v diagramu I, kde R představuje cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo halogenalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a X představuje chlor nebo brom.

Diagram I



Intermediární 1 : 1 donorní komplex se s výhodou neizoluje, nýbrž se vytváří in situ, což umožňuje provádět postup v jediné reakční nádobě za použití obvyklého rozpouštědlového systému. S překvapením se zjistilo, že když se nejprve připraví 1 : 1 donorní komplex nitrilu s halogenidem boritým a potom se k němu přidá nejprve anilin a potom Lewisova kyselina, potlačí se vznik nežádoucích vedlejších produktů, které se jinak mohou zavěsit na výchozí anilin a znepřístupnit jej pro reakci, kterou vzniká výsledný produkt. Stripování dusíkem usnadňuje odstraňování chlorovodíku, který vzniká jako vedlejší produkt, což se projevuje dalším zvýšením výtěžku produktu a jeho čistoty tím, že se sníží nebo odstraní kysele katalyzované vedlejší reakce. Zjistilo se, že při práci v průmyslovém měřítku je tato vnější síla uplatňovaná za účelem efektivního odstranění plynného chlorovodíku, vznikajícího jako vedlejší produkt, kritická pro eliminaci vedlejších reakcí a degradace reakčního činidla.

Z rozpouštědel, která se hodí pro provádění způsobu podle vynálezu, je možno uvést organická rozpouštědla, jako jsou halogenované uhlovodíky, například dichlormethan, dichlorethan, dichlorpropan apod.; aromatické uhlovodíky, jako je toluen, xylen, benzen apod.; a halogenované aromatické uhlovodíky, jako je chlorbenzen, dichlorbenzen apod. Přednostními rozpouštědly jsou dichlorethan, dichlorpropan a toluen a vůbec největší přednost se dává dichlorethanu.

Přednostní Lewisovou kyselinou pro použití při způsobu podle vynálezu je chlorid hlinitý.

Stripování dusíkem urychluje uvolňování plynného chlorovodíku a napomáhá dovést reakci do konce. Takové urychlení za použití inertního plynu, jako je dusík, se zdá být kritické pro zvýšení výtěžku a jakosti produktu. Reakční doba, po kterou se stripování dusíkem provádí, může ležet v rozmezí asi od 1 asi do 24 hodin, přednostně asi od 8 asi do 16 hodin a nejvýhodněji činí asi 12 hodin.

Reakční rychlost stoupá se zvyšující se teplotou. Při zvyšující se teplotě se však také zvyšuje rozsah degradace reakční složky a jiných nežádoucích vedlejších reakcí. Zvýšené teploty, které se hodí pro časový úsek, v němž se provádí stripování dusíkem, leží v rozmezí asi do 30 asi do 150 °C, přednostně asi od 80 do 110 °C.

Přestože se může použít stechiometrického poměru reakčních složek, přednostně se používá nitrilu obecného vzorce II v množství asi od 1 do 2 a přednostně asi od 1,3 asi do 1,5 mol, vztaženo na jeden molární ekvivalent anilinu.

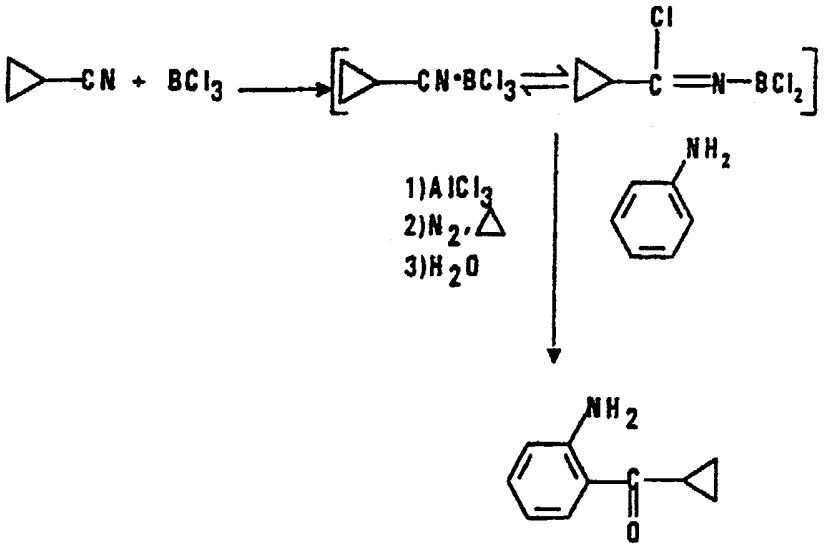
Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a v žádném ohledu neomezují rozsah vynálezu.

Pod označením „HPLC“ se rozumí vysoce výkonná kapalinová chromatografie a pod označením „GC“ se rozumí plynová chromatografie.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

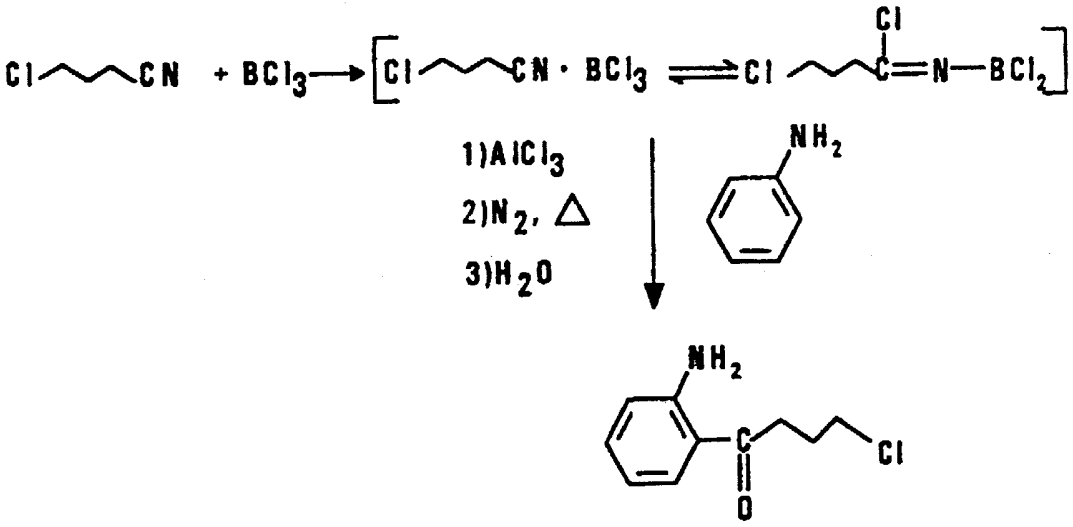
Výroba o–aminofenylcyklopropylketonu



Ke směsi chloridu boritého (145,2 g, 1,238 mol) v dichlorethanu se přidá cyklopropylnitril (101,8 g, 1,45 mol) v průběhu 45 minut při teplotě –3 až 5 °C. Směs se 1 hodinu míchá při 5 až 10 °C, přidá se k ní anilin (112,2 g, 1,205 mol) v průběhu jedné hodiny při 7 až 12 °C, směs se dále míchá 1 hodinu, přidá se k ní najednou chlorid hlinitý (170,7 g, 1,281 mol) a potom se směs jednu hodinu míchá při teplotě okolí. Dále se reakční směs stripuje dusíkem a zahřívá na teplotu zpětného toku za současného stripování dusíkem po dobu 17 až 18 hodin. Zahřátá a stripovaná reakční směs se ochladí na 15 °C a v průběhu 30 minut přidá přibližně ke dvojnásobnému objemu vody (vztaženo na počáteční objem reakční směsi) při 9 až 38 °C. Potom se směs ještě jednu hodinu míchá při 35 až 38 °C. Oddělí se fáze a vodná fáze se extrahuje methylenchloridem. Organické fáze se spojí a zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se titulní sloučenina ve formě oranžového oleje, který v průběhu stání vykrystaluje. Výtěžek činí 149,8 g (73,7 %), čistota produktu je 95,6 % (podle identifikace HPLC analýzou).

Příklad 2

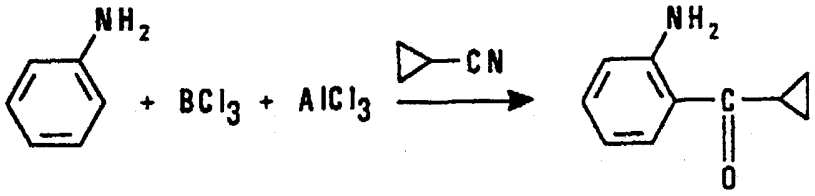
Výroba 1–(o–aminofenyl)–4–chlor–1–butanonu



Ke směsi chloridu boritého (59,2 g, 0,50 mol) v 1,2–dichlorethanu se přidá 4–chlorbutyronitril (62,5 g, 0,604 mol) v průběhu jedné hodiny při teplotě –8 až 0 °C. Směs se jednu hodinu míchá při 0 až 5 °C, přidá se k ní anilin (45,1 g, 0,485 mol) v průběhu jedné hodiny při teplotě 2 až 9 °C, směs se jednu hodinu míchá, přidá se k ní chlorid hlinitý (68,8 g, 0,515 mol) v jedné dávce při teplotě okolí. Reakční směs se stripuje dusíkem při teplotě zpětného toku po dobu asi 17 hodin. Zahřátá a stripovaná reakční směs se ochladí na 35 °C a přidá k přibližně dvojnásobnému objemu vody (vztaženo na počáteční reakční objem). Směs se 0,5 hodiny míchá při 33 až 35 °C. Fáze se oddělí a vodná fáze se promyje 1,2–dichlorethanem. Organické fáze se spojí a zkoncentrují za sníženého tlaku, přičemž se získá roztok sloučeniny uvedené v nadpisu, který obsahuje 85,9 g požadovaného o–aminofenylketonu. Výtěžek činí 89,7 % podle identifikace HPLC analýzou.

Příklad 3

Srovnávací způsob výroby 1–(o–aminofenyl)cyklopropylketonu

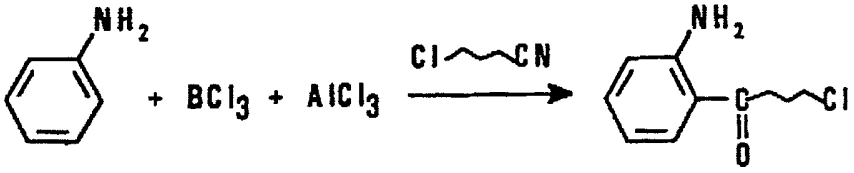


Postup použitý v tomto příkladu se v podstatě shoduje s postupem popsaným v US patentu č. 4 160 784.

K roztoku anilinu (2,7 g, 0,029 mol) v 1,2–dichlorethanu se přidá chlorid boritý (3,40 g, 0,029 mol) v průběhu 20 minut při teplotě –8 až 5 °C. Směs se míchá při –2 až 5 °C po dobu 35 minut, v průběhu 15 minut se k ní při 0 až 5 °C přidá cyklopropylnitril (2,9 g, 0,043 mol), dále se přidá chlorid hlinitý (v jedné dávce, 4,2 g, 0,0315 mol) a směs se 1,5 hodiny míchá při teplotě okolí. Reakční směs se 18 hodin zahřívá na teplotu zpětného toku, přidá se k nadbytku vody a výsledná směs se 16 hodin míchá. Oddělí se fáze a vodná fáze se extrahuje methylenchloridem. Organická fáze se spojí a zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se titulní sloučenina v množství 2,55 g a o čistotě 90 %. Výtěžek je 49,1 %. Identifikace se provede HPLC analýzou.

Příklad 4

Srovnávací způsob výroby 1–(o–aminofenyl)–4–chlor–1–butanonu

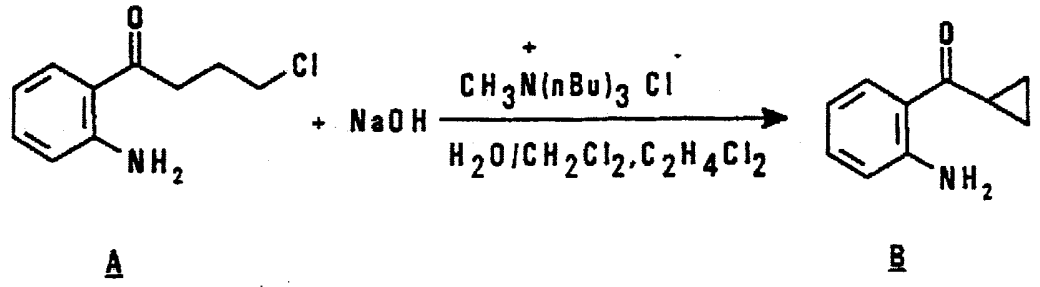


Postup, který je dále popsán, pochází z US patentu č. 4 988 695.

K roztoku chloridu boritého (55 g) v 1,2–dichlorethanu (200 ml) se při 0 °C přikape roztok anilinu (39,1 g, 0,42 mol) v 1,2–dichlorethanu (50 ml), přičemž teplota se udržuje pod 5 °C. Po dokončení tohoto přídavku se ke směsi postupně přidá 4–chlorbutyronitril (41,4 g, 0,42 mol) a chlorid hlinitý (53,34 g, 0,42 mol) a reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Potom se reakční směs 20 hodin vaří pod zpětným chladičem, nechá se zchladnout, přidá se k ní 2N kyselina chlorovodíková (100 ml) a dále se reakční směs 0,5 hodiny vaří pod zpětným chladičem. Získaná pevná látka se odfiltruje, vyjme do vody a vodný roztok se extrahuje chloroformem (5 × 200 ml). Chloroformové extrakty se spojí, promyjí zředěnou bází, potom vodou, vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a odpaří za sníženého tlaku na olejovitý zbytek. Tento olej se rozpustí v etheru, k roztoku se přidá ethanolická kyselina chlorovodíková a výsledná pevná látka se odfiltruje a vysuší. Získá se 28,5 g produktu (výtěžek je 29 %). Překrystalováním ze směsi ethanolu a diethyletheru se získá tento hydrochlorid produktu v podobě látky o teplotě tání 152 až 154 °C.

Příklad 5

Výroba o–aminofenylcyklopropylketonu dehydrohalogenací 1–(o–aminofenyl)–4–chlor–1–butanonu za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu



A B

Roztok 1–(o–aminofenyl)–4–chlor–1–butanonu (32,6 g, 0,165 mol) v ethylendichloridu se smíchá se 147,3 g 20% vodného roztoku hydroxidu sodného (0,736 mol hydroxidu sodného) a 2,31 g 75% vodného roztoku methyltributylamoniumchloridu (0,0074 mol). Směs se asi 4 hodiny míchá při 50 až 53 °C (v průběhu této doby se odebírají v určitých intervalech vzorky, které se analyzují HPLC). Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a oddělí se fáze. Organická fáze se promyje vodou a zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se titulní sloučenina v množství 29,84 g, o čistotě 70,6 % (výtěžek 79,2 %) podle analýzy HPLC a GC.

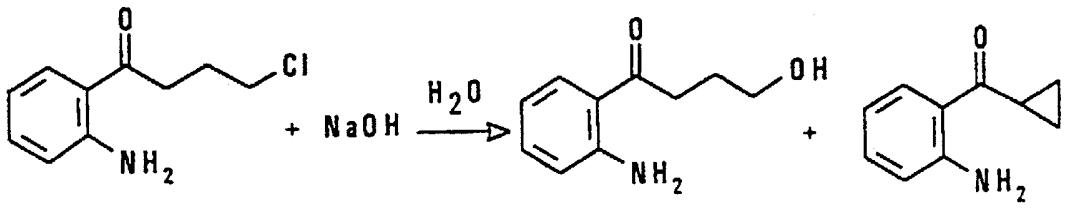
Průběh reakce je zřejmý z údajů, které jsou uvedeny v tabulce I.

Tabulka I

Vzorek	Doba	% A	% B
1	0,0	100,0	0,0
2	0,5	28,4	66,9
3	1,0	12,2	80,6
4	3,0	0,5	94,6
5	4,0	0,0	96,3

Příklad 6

Hodnocení vlivu katalyzátoru fázového přenosu na dehydrohalogenaci 1–(o–aminofenyl)–4–chlor–1–butanonu



A B C

Obecný postup

Směs 1–(o–aminofenyl)–4–chlor–1–butanonu (35,6 g, 0,18 mol) v rozpouštědlové směsi, která se skládá z ethylendichloridu a methylendichloridu a 146 g 20% vodného roztoku hydroxidu sodného (0,73 mol) se 9 hodin míchá při 50 až 85 °C. Po 9 hodinách se přidá methyltributylamoniumchlorid (1,74 g, 0,0074 mol) a v míchání se pokračuje další 0,5 hodiny. V 0,5 až 1hodinových intervalech se odebírají alikvótní vzorky reakční směsi, které se analyzují na přítomnost výchozí látky (A), 1–(o–aminofenyl)–4–hydroxy–1–butanonu (B) a o–aminofenylcyklopropylketonu (C). Výsledky se zaznamenávají a jsou uvedeny v tabulce II. Zkoušení se provádí analýzou HPLC.

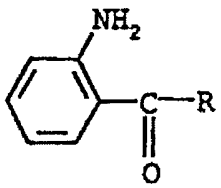
Tabulka II

Vzorek	Doba (h)	Teplota (°C)	A (%)	B (%)	C (%)
1	0	50	92,0	1,0	0,0
2	0,5	50	85,6	0,9	0,5
3	1,0	50	89,0	1,5	1,8
4	2,0	50	89,4	2,2	0,8
5	3,0	50	91,2	3,8	1,1
6	4,0	50	83,0	3,8	1,0
7	5,0	67	86,4	6,9	1,5
8	6,0	67	83,0	7,8	1,7
9	7,0	67	78,0	14,1	3,2
10	8,0	76	73,0	19,2	3,5
11	9,0	85	51,8	33,5	7,1
12	9,5	85	0,0	34,3	56,0

Jak je zřejmé z tabulky II, za nepřítomnosti katalyzátoru fázového přenosu (vzorky 1 až 11) se výchozí 4–chlorbutanon (A) přednostně a pomalu převádí na nežádoucí 4–hydroxybutanonový vedlejší produkt (B). Po 0,5 hodiny od přidání katalyzátoru fázového přenosu (vzorek 12) se však výchozí látka úplně převede na požadovaný cyklopropylketonový produkt (C), který v tomto případě vzniká přednostně. Reakční rychlost reakce vedoucí k požadovanému produktu (C) je asi 250× vyšší za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu ve srovnání s reakcí, při níž katalyzátor fázového přenosu není přítomen.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby o–aminofenylketonů obecného vzorce I



(I),

kde

R představuje cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo halogenalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

vyznačující se tím, že se

1) nitril obecného vzorce II

R–CN (II),

kde R má výše uvedený význam, nechá reagovat s halogenidem boritým za přítomnosti rozpouštědla za vzniku 1 : 1 donorního komplexu,

2) tento komplex se nechá reagovat s anilinem za přítomnosti Lewisovy kyseliny za vzniku reakční směsi,

3) tato reakční směs se stripuje inertním plynem, při teplotě 30 až 150 °C po dobu 1 až 24 hodin a

4) reakční směs zpracovaná stripováním se rozloží vodou za vzniku sloučeniny obecného vzorce I.

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím,** že se jako rozpouštědla používá dichlorpropanu nebo dichlorethanu, jako halogenidu boritého se používá chloridu boritého, jako Lewisovy kyseliny se používá chloridu hlinitého, jako inertního plynu se používá dusíku, teplota je v rozmezí asi od 30 asi do 110 °C a doba stripování reakční směsi inertním plynem je asi 8 až 16 hodin.

3. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím,** že se jako rozpouštědla používá dichlorethanu a doba stripování je asi 12 hodin.

4. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím,** že molární poměr sloučeniny obecného vzorce II k anilinu je přibližně v rozmezí od 1 : 1 do 2 : 1.

5. Způsob podle nároku 4, **vyznačující se tím,** že molární poměr sloučeniny obecného vzorce II k anilinu je přibližně v rozmezí od 1,3 : 1 do 1,5 : 1.

6. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím,** že se jako nitrilu obecného vzorce II používá cyklopropylnitrilu.

7. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím,** že se jako nitrilu obecného vzorce II používá 4–halogenbutyronitrilu.

8. Způsob podle nároku 7, **vyznačující se tím,** že se jako 4–halogenbutyronitrilu používá 4–brombutyronitrilu nebo 4–chlorbutyronitrilu nebo jejich směsi.

Konec dokumentu