



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 154 060** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 D 213/61**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

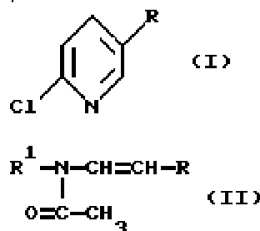
(21), (22) Заявка: 96100855/04, 18.01.1996
(24) Дата начала действия патента: 18.01.1996
(30) Приоритет: 19.01.1995 DE 19501478.2
(46) Дата публикации: 10.08.2000
(56) Ссылки: EP 0546418 A1, 16.06.93. EP 0108483 A2, 16.05.84. EP 0508217 A1, 14.10.92. SU 1294299 A3, 28.02.84.
(98) Адрес для переписки:
103064, Москва, ул. Казакова 16,
НИИР-Канцелярия "Патентные поверенные
Квашнин, Сапельников и Партнеры", Квашнину
В.П.

(71) Заявитель:
БАЙЕР АГ (DE)
(72) Изобретатель: Клаус ЙЕЛИХ (DE),
Ханс ЛИНДЕЛЬ (DE), Кристоф МАННХАЙМС
(DE), Райнхард ЛАНТШ (DE), Вальтер МЕРЦ
(DE)
(73) Патентообладатель:
БАЙЕР АГ (DE)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 5-ЗАМЕЩЕННОГО 2-ХЛОРПИРИДИНА

(57)
Изобретение относится к способу получения 5-замещенного 2-хлорпиридина ф-лы (I), где R - незамещенные или замещенные алкил или аралкил, заключающийся в том, что ацетенамид ф-лы (II), где R имеет указанные значения, R¹ - C₁-C₄ алкил или арил(C₁-C₄)алкил, подвергают взаимодействию с реактивом Фильсмайера, образующимся при взаимодействии формамида ф-лы R²R³NC(O)H, где R² и R³ - линейный, или разветвленный, или циклический C₄-C₈ алкил, с агентом хлорирования с последующим удалением избыточного агента хлорирования перегонкой или добавлением диалкилформамида из реакционной смеси

после окончания взаимодействия реактива Фильсмайера с ацетенамидом ф-лы (II). Предлагаемый способ позволяет уменьшить образование побочных продуктов и повысить выход целевого продукта. Соединение ф-лы (I) используется в качестве промежуточного продукта для получения инсектицида. 5 з.п.ф-лы.





(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 154 060** ⁽¹³⁾ **C2**
 (51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 213/61**

RUSSIAN AGENCY
 FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 96100855/04, 18.01.1996

(24) Effective date for property rights: 18.01.1996

(30) Priority: 19.01.1995 DE 19501478.2

(46) Date of publication: 10.08.2000

(98) Mail address:
 103064, Moskva, ul. Kazakova 16,
 NIIR-Kantsel'arija "Patentnye poverennye
 Kvashnin, Sapel'nikov i Partnery", Kvashninu V.P.

(71) Applicant:
 BAJER AG (DE)

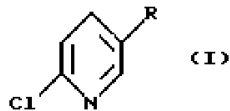
(72) Inventor: Klaus JELIKh (DE),
 Khans LINDEL' (DE), Kristof MANNKhAJMS
 (DE), Rajnkhard LANTSh (DE), Val'ter MERTs
 (DE)

(73) Proprietor:
 BAJER AG (DE)

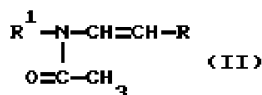
(54) **METHOD OF SYNTHESIS OF 5-SUBSTITUTED 2-CHLOROPYRIDINE**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, chemical technology. SUBSTANCE: invention relates to method of synthesis of 5-substituted 2-chloro-pyridine of the formula (I) where R means



unsubstituted or substituted alkyl or aralkyl. Method involves interaction of acetanamide of the formula (II) where R has the



above indicated values, R¹ means C₁-C₄-alkyl or aryl-(C₁-C₄)-alkyl with Filmayer's reagent forming in reaction of formamide of the formula R²R³-NC(O)H where R² and R³ mean direct or branched cyclic C₄-C₈-alkyl with chlorinating agent followed by removal of excess of chlorinating agent by distillation off and addition of dialkylformamide from reaction mixture after termination of Filmayer's reagent interaction with acetanamide of the formula (II). Compound of the formula (I) is used as an intermediate substance for insecticide producing. EFFECT: increased yield of end product, decreased formation of by-side compounds. 6 cl, 1 ex

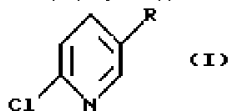
Изобретение относится к технологии производства галогенированных пиридинов, более конкретно к способу получения 5-замещенного 2-хлорпиридина.

Известен способ получения 5-замещенных 2-хлорпиридинов путем взаимодействия ацетенамида с агентом хлорирования в присутствии N,N-дизамещенного формамида, при необходимости в среде разбавителя, при температуре от -30°C до +150°C (см. заявку EP N 0546418 A1, МКИ: C 07 D 213/61, 1993).

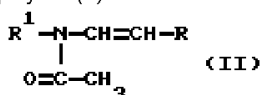
Недостаток известного способа заключается в том, что из образующейся во время реакции формамида с агентом хлорирования промежуточной соли Фильсмайера отщепляется соответствующий диметиламин, который частично уходит через газовую фазу. Кроме того, часть диметиламина также имеется в виде гидрохлорида, который может теряться в результате реакции с агентом хлорирования. Таким образом выход рециркулируемого диметиламина снижается. Кроме того, в качестве нежелательных реакционноспособных побочных продуктов образуются хлорангидриды карбаминовой кислоты. Резюмируя вышеизложенное, можно сказать, что экономичность известного способа не является полностью удовлетворительной.

Задачей изобретения является предоставление способа получения 5-замещенного 2-хлорпиридина, имеющего улучшенную экономичность.

Поставленная задача решается в способе получения 5-замещенного 2-хлорпиридина общей формулы (I)

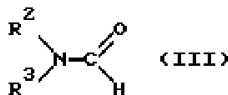


где R - незамещенные или замещенные алкил и аралкил, взаимодействием ацетенамида общей формулы (II)



где R имеет вышеуказанное значение, а R¹ означает алкил с 1 - 4 атомами углерода или арилалкил с 1 - 4 атомами углерода в алкильной части,

с реактивом Фильсмайера, образующимся взаимодействием формамида общей формулы (III)



где R² и R³ означают линейный, или разветвленный, или циклический алкил с 4-8 атомами углерода, с агентом хлорирования, за счет того, что избыточный агент хлорирования удаляют перегонкой или добавлением диалкилформамида из реакционной смеси после окончания взаимодействия реактива Фильсмайера с ацетенамидом общей формулы (II).

Предлагаемым способом предпочтительно получают соединения вышеприведенной общей формулы (I), где R означает алкил с 1 - 6 атомами углерода и фенилалкил с 1 - 2 атомами углерода в алкильной части,

незамещенные или замещенные фтором и/или хлором.

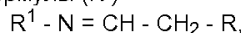
Предлагаемым способом в частности получают соединения вышеприведенной общей формулы (I), где R означает метил, этил или бензил.

В вышеприведенной для исходных ацетенамидов формуле (II) радикал R предпочтительно означает алкил с 1 - 6 атомами углерода и фенилалкил с 1 или 2 атомами углерода, незамещенные или замещенные фтором и/или хлором, а R¹ - алкил с 1 - 4 атомами углерода или бензил, незамещенные или замещенные фтором и/или хлором.

В вышеприведенной формуле (II) радикалы R и R¹ в частности означают: R - метил, этил или бензил, а R¹ - бензил.

Исходные соединения (II) известны и/или могут получаться известными способами (см. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1984, стр. 1173 - 1182).

Ацетенамиды формулы (II) можно получать, например, тем, что имины общей формулы (IV)

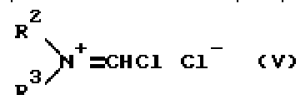


где R и R¹ имеют вышеуказанные значения,

подвергают взаимодействию с ацетангидридом или ацетилхлоридом при температуре 0 - 50°C, при необходимости в среде разбавителя, такого как, например, толуол, и при необходимости в присутствии акцептора кислоты, такого как, например, триэтиламин, с последующим выделением целевого продукта известными приемами.

Имины общей формулы (IV) известны и/или могут получаться известными способами (см. J. Am. Chem. Soc. 66 (1944), стр. 82 - 84).

Агенты хлорирования, которые используют в предлагаемом способе, представляют собой соединения, которые в результате взаимодействия с формамидами образуют так называемый реактив Фильсмайера, т.е. хлорид N,N-дизамещенного хлорметиламмония общей формулы (V)



где R² и R³ имеют вышеуказанное значение.

В качестве формамида применяют, например, ди-н-бутилформамид,

ди-изо-бутилформамид, ди-втор-бутилформамид, дициклогексилформамид. Предпочтительно применяют N,N-ди-н-бутилформамид.

В качестве агента хлорирования в частности применяют хлорангидриды кислоты, которые можно удалять путем перегонки из реакционной смеси, такие как, например, фосфорилхлорид (фосфороксихлорид), фосген, оксалилхлорид и тионилхлорид. Предпочтительно применяют фосген.

Предлагаемый способ можно осуществлять в среде разбавителя, в качестве которого можно применять практически все инертные для данной реакции органические растворители. Предпочтительно применяют алифатические и ароматические, при необходимости

галогенированные углеводороды, такие как, например, гексан, гептан, циклогексан, метилциклогексан, бензол, толуол, ксилол, хлорбензол, о-ди-хлорбензол, хлороформ и тетрахлорметан, а также простые эфиры, такие как, например, метил-трет-бутиловый эфир, метил-трет-амиловый эфир и 1,2-ди-метоксиэтан, нитрилы, такие как, например, ацетонитрил, пропониитрил, н- или изо-бутиронитрил. В частности предпочитают толуол и хлорбензол.

Температура реакции может колебаться в широком диапазоне. Предлагаемый способ осуществляют при температуре от - 30 °C до + 160 °C, предпочтительно при температуре от -10 °C до + 145 °C. В частности в начале реакцию осуществляют при температуре 0 - 40 °C и затем при температуре 80 - 150 °C.

Предлагаемый способ обычно осуществляют при атмосферном давлении. Однако его можно также осуществлять при повышенном или пониженном давлении между 0,1 и 10 бар.

При осуществлении предлагаемого способа на один моль ацетенамида формулы (II) обычно применяют 1 - 10 моль, предпочтительно 1,5 - 5 моль, в частности 2 - 3 моль агента хлорирования и 1 - 50 моль, предпочтительно 1 - 1,5 моль диалкилформамида.

Предлагаемый способ предпочтительно осуществляют следующим образом. Осуществляют взаимодействие агента хлорирования с диалкилформамидом, предпочтительно за счет того, что к диалкилформамиду медленно добавляют агент хлорирования при легком охлаждении. В эту реакционную смесь медленно подают ацетенамид формулы (II), после чего реакционную смесь размешивают при повышенной температуре до окончания реакции.

Согласно предпочтительной форме осуществления предлагаемого способа реагенты подают параллельно, например к растворителю параллельно добавляют смесь диалкилформамида и ацетенамида, а также фосген. Этот вариант позволяет осуществлять реакцию при высоких концентрациях реагентов, и при применении растворителей, таких как, например, хлорбензол или толуол, так как осаждение твердого вещества предотвращается. В этих условиях агент хлорирования расходуется практически в контролируемом порядке, благодаря чему его накопление и связанные с этим опасные ситуации предотвращаются. Так как образование кристаллических фаз также предотвращается, становится возможным непрерывное ведение процесса, например, в каскаде реакторов.

Параллельное добавление реагентов можно осуществлять различным образом. Так, например, ацетенамид в смеси с диалкилформамидом можно добавлять к растворителю параллельно подаче агента хлорирования. Также возможно отдельно, но параллельно добавлять реагенты. Кроме того, возможно добавлять диалкилформамид к растворителю и затем параллельно подавать агент хлорирования и ацетенамид. Но возможен и вариант параллельной подачи всех реагентов, включая растворитель.

Подачу реагентов осуществляют при температуре в диапазоне примерно от -10 °C

до +50 °C, предпочтительно в диапазоне от 10 до 40 °C.

После окончания добавления реагентов размешивают еще при температуре ниже 50 °C в течение 0,5 часов, предпочтительно в течение 0,5 - 2 часов.

После добавления реагентов дополнительно размешивают еще при температуре ниже 50 °C до завершения предназначенного расхода агента хлорирования. Затем агент хлорирования удаляют перегонкой, для чего реакционную смесь доводят до кипения и избыточный агент хлорирования отгоняют, при необходимости в качестве смеси с применяемым растворителем. Отгонку осуществляют путем приложения к реактору достаточного вакуума при относительно низкой температуре (ниже 50 °C) или же за счет того, что поддерживаемую в состоянии кипения смесь при кратковременном пребывании в перегонной колонне вводят в дальнейший реактор, при этом агент хлорирования отгоняют через колонну. Необходимое для осуществления перегонки состояние кипения создают путем приложения пригодного вакуума к колонне при соответствующем температурном режиме или атмосферном давлении.

Дальнейший, но менее предпочтительный вариант удаления избыточного агента хлорирования заключается в добавлении подходящего химического реагента. При этом предпочтительно добавляют определенное количество уже используемого для осуществления реакции диалкилформамида, в результате чего свободный агент хлорирования реагирует с образованием реактива Фильсмайера, благодаря чему он не может вступить в реакцию с диалкиламином. Из образовавшегося таким образом избыточного комплекса Фильсмайера диалкилформамид может выделяться и рекуперироваться после окончания переработки водой. Это вариант также годится в случае применения не поддающегося перегонке агента хлорирования.

После окончания удаления избыточного агента хлорирования реакцию завершают при соответствующей температуре, например при 80 - 160 °C, предпочтительно при 100 - 150 °C.

Предлагаемый способ иллюстрируется следующим примером.

Пример

К 700 мл хлорбензола параллельно подают при внутренней температуре 40 °C смесь 189 г (1 моль) N-бензил-N-(1-пропенил)-ацетамида и 172,6 г (1,1 моль) N,N-ди-н-бутилформамида, а также 297 г (3 моль) фосгена.

Реакционную смесь перемешивают при температуре 40 °C в течение 1 часа, после чего реакционную смесь через перегонную колонну равномерно подают в колбу, содержащую 100 мл кипящего хлорбензола. Подачу осуществляют в середине колонны, а из верхней части колонны непрерывно отгоняют смесь хлорбензола и фосгена. При этом перегонку осуществляют при давлении 550 мбар и флегмовом числе 10:1. После окончания подачи размешивают еще при температуре 115 °C в течение 1 часа и получаемую при этом сырую смесь (811 г)

подвергают анализу, который дает следующие результаты:

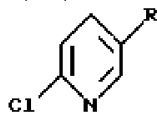
2-хлор-5-метилпиридин: 14,3% (91% теории),

хлорангидрид ди-н-бутилкарбаминовой кислоты: 0,4% (1,7% теории),

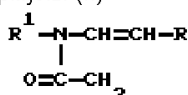
гидрохлорид ди-н-бутиламина: 18,8% (91% теории).

Формула изобретения:

1. Способ получения 5-замещенного 2-хлорпиридина общей формулы (I)



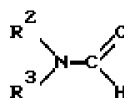
где R - незамещенные или замещенные алкил и аралкил, взаимодействием ацетенамида общей формулы (II)



где R имеет указанное значение;

R¹ - алкил с 1 - 4 атомами углерода или арилалкил с 1 - 4 атомами углерода в алкильной части,

с реактивом Фильсмайера, образующимся взаимодействием формамида общей формулы (III)



5 где R² и R³ - линейный, или разветвленный, или циклический алкил с 4 - 8 атомами углерода,

10 с агентом хлорирования, отличающийся тем, что избыточный агент хлорирования удаляют перегонкой или добавлением диалкилформамида из реакционной смеси после окончания взаимодействия реактива Фильсмайера с ацетенамидом общей формулы (II).

15 2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что реакцию осуществляют в среде инертного органического растворителя.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что процесс осуществляют при мольном соотношении ацетенамида формулы (II) и диалкилформамида формулы (III), 1 : 1 - 1 : 1,5 соответственно.

20 4. Способ по п.1, отличающийся тем, что процесс осуществляют при параллельном добавлении к растворителю смеси диалкилформамида и ацетенамида, а также фосгена.

25 5. Способ по п.1, отличающийся тем, что после окончания добавления избыточный агент хлорирования отгоняют при температуре ниже 50°C.

30 6. Способ по п.1, отличающийся тем, что процесс осуществляют непрерывно.

35

40

45

50

55

60

65