



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

241090
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 13 06 84
(21) (PV 4462-84)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 16 06 83
(505 135) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 13 06 85

(45) Vydáno 15 08 87

(51) Int. Cl.⁴
A 01 N 43/36
C 07 D 207/12

(72)
Autor vynálezu

BROADHURST MICHAEL DAVID, FAIRFIELD, CONNECTICUT;
GLESS RICHARD DOUGLAS, OAKLAND, KALIFORNIE (Sp. st. a.)

(73)
Majitel patentu

STAUFFER CHEMICAL COMPANY, WESTPORT, CONNECTICUT
(Sp. st. a.)

(54) Způsob přípravy N-arylhalogenpyrrolidonů

1

Vynález se týká způsobu přípravy N-arylhalogenpyrrolidonů.

Je známo, že některé N-arylhalogenpyrrolidony jsou použitelné jako herbicidy obecné aplikace. Tyto sloučeniny a jejich použití jsou uveřejněny například v USA patentu č. 4 110 105.

Jeden způsob jejich přípravy je uveden v USA patentu č. 4 110 105 a dále USA patentu č. 4 210 589. Podle této literatury se sloučeniny připraví intramolekulární cyklizací N-2-alkenylamidu obsahujícího α -halogen za přítomnosti katalytického množství železa.

V USA patentu č. 4 132 713 uvádí Michael D. Broadhurst zlepšenou metodu výroby těchto sloučenin za použití katalyzátoru jiného než železo. Katalyzátor podle USA patentu č. 4 132 713 obsahuje zejména alespoň jeden přechodný kov vanad, molybden, ruthenium, stříbro a měď.

Sloučeniny obsahující kov mohou být přítomny v četných formách zahrnujících komplexy s obvyklými komplexními činidly jako trifenyfosfinem, oxidem uhelnatým a terciárními aminy.

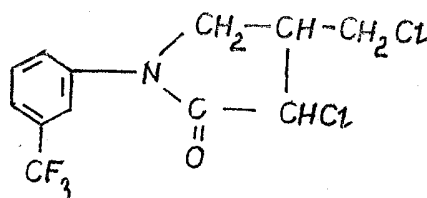
Příkladem terciárního aminu použitelného v tomto způsobu je pyridin, 2,2'-dipyridyl, 2,2'-dipyridylamin a tetramethyldiamin. Posledně jmenovaná sloučenina je však sku-

2

tečně bifunkčním primárním aminem majícím vzorec $H_2N(CH_2)_4NH_2$.

Jako sloučenina obsahující měď je v tomto patentu uveden chlorid mědný a oxid mědnatý.

Za použití katalyzátoru obsahujícího měď s terciárním aminem jako komplexním činidlem se může způsob provádět při teplotě v rozmezí 60 až 200 °C, s výhodou 80 až 150 stupňů C. Tabulka II USA patentu č. 4 132 713 uvádí výsledky přípravy 3-chlor-4-chlormethyl-1-(m-trifluormethyl)-2-pyrrolidonu vzorce



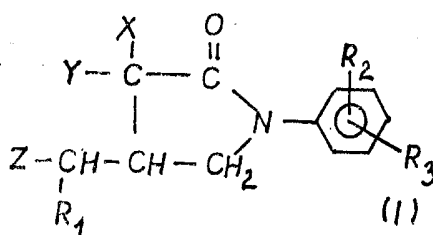
za použití oxidu mědnatého a chloridu mědného v komplexu s různými terciárními aminy. Způsob se provádí po dobu 2,5 až 11 hodin až v 65 % teoretickém výtěžku. Příprava produktu je popsána v příkladu 14 tohoto patentu. Další příklady ukazují přípravu podobných sloučenin touto technikou.

Nyní bylo zjištěno, že zlepšení s ohledem na způsob obecně popsaný v USA patentu č. 4 132 713 se může dosáhnout prováděním reakce za přítomnosti katalyzátoru obsahujícího sloučeninu mědi společně s aminem zvoleným ze skupiny:

a) primárních aminů vzorce RNH_2 , ve kterém R je přímá nebo rozvětvená alkylová skupina s 1 až 20 atomy uhlíku, případně substituovaná hydroxyskupinou, nebo

b) sekundárních aminů vzorce R_1NHR_2 , ve kterém R_1 a R_2 je nezávisle přímá nebo rozvětvená alkylová skupina s 1 až 20 atomy uhlíku, případně substituovaná hydroxyskupinou, vyjma rozvětvené alkylové skupiny mající rozvětvení na α -atomu uhlíku.

Způsob přípravy N-arylhalogenpyrrolidonů obecného vzorce I



kde

X je vodík, chlor, brom a fluor,

Y je vodík, chlor, brom a fluor,

Z je chlor a brom,

R_1 je vodík, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku

R_2 je vodík, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, acetyl, chlor, brom, fluor, jod, trifluormethyl, nitroskupina, kyanoskupina, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonyl s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylthioskupina, trifluormethylsulfinyl, trifluormethylsulfonyl, pentafluorpropionamidoskupina a 3-methylureidoskupina, a

R_3 je vodík, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, chlor a trifluormethyl, vnitřní cyklizací příslušného N-2-alkenyl- α -halogenamidu za přítomnosti katalyzátoru obsahujícího měď, se vyznačuje tím, že se vnitřní cyklizace provádí při teplotě v rozmezí 50 až 150 °C za přítomnosti aminu zvoleného ze skupiny primárních aminů vzorce RNH_2 , ve kterém R je přímá nebo rozvětvená alkylová skupina s 1 až 20 atomy uhlíku, případně substituovaná hydroxyskupinou a sekundárních aminů vzorce R_1NHR_2 , ve kterém R_1 a R_2 jsou nezávisle přímé nebo rozvětvené alkylové skupiny s 1 až 20 atomy uhlíku, příp. substituované hydroxyskupinou, vyjma rozvětvené alkylové skupiny mající rozvětvení na α -atomu uhlíku.

Výhodné sloučeniny vzorce I jsou takové, ve kterých R_3 je trifluormethyl a R_2 je vodík a fluor. Výhodným produktem je 3-chlor-4-chlormethyl-1-(m-trifluormethylfenyl)-2-pyrrolidon ($X = \text{chlor}$, $Y = \text{vodík}$, $Z =$

= chlor, $R_1 = \text{vodík}$, $R_2 = \text{vodík}$, $R_3 = 3\text{-trifluormethyl}$).

N-2-alkenyl- α -halogenamid, který se použije jako výchozí látka ve způsobu podle vynálezu, se může připravit jakoukoliv běžnou technikou známou z literatury. Některé způsoby uvádí USA patent č. 4 132 713.

Cyklizace N-2-alkenyl- α -halogenamidu se provádí za přítomnosti katalyzátoru obsahujícího sloučeninu mědi. Jako sloučenina se s výhodou použije chlorid mědný, chlorid měďnatý nebo oxid měďnatý; nejvýhodnější je chlorid mědný.

Katalyzátor může být přítomný buď jako nerozpuštěná látka v reakční směsi nebo jako rozpuštěná látka v roztoku s výchozím amidem nebo rozpouštědlem při jeho použití. S výhodou je katalyzátor rozpuštěný.

Reakce probíhá bez míchání, i když je katalyzátor nerozpuštěný nebo v roztoku. Avšak při použití míchání je průběh reakce značně lepší. Promíchání se může dosáhnout běžným způsobem, například pomocí míchadla, profukováním inertním plynem, použitím nárazky v reakční nádobě nebo prováděním reakce ze zpětného toku.

Množství katalyzátoru obsahujícího měď, což je katalytické množství, slouží ke zvýšení reakční rychlosti. Větší množství zajistí větší zvýšení. Množství použité při jakékoliv jednotlivé aplikaci se stanoví z větší části podle individuální potřeby výrobního zařízení. Nehledě na náklady, požadovanou reakční dobu a kapacitu není množství katalyzátoru podstatným znakem vynálezu a může se měnit v širokém rozmezí. Nejobvyklejší množství katalyzátoru je v rozmezí 0,1 až 20,0 mol %, založeno na počátečním množství N-2-alkenylamidu.

Výhodné množství katalyzátoru je: pro chlorid mědný nebo měďnatý v rozmezí 1 až 10 mol %, pro oxid měďnatý v rozmezí 1 až 5 mol %.

Aminy použitelné ve zlepšeném způsobu podle vynálezu zahrnují určité primární a sekundární alifatické aminy.

Primární aminy jsou typu RNH_2 , ve kterém R je přímá nebo rozvětvená alkylová skupina s 1 až 20 atomy uhlíku, případně substituovaná hydroxylem. Tyto aminy zahrnují například ethylamin, propylamin, různé butylaminy a aminy obsahující vyšší alkylové skupiny. Příkladem alkylaminu substituovaného hydroxyskupinou je 6-hydroxyhexylamin.

Sekundární aminy jsou typu R_1NHR_2 , ve kterém R_1 a R_2 je alkylová skupina s 1 až 20 atomy uhlíku, s výhodou 1 až 12 atomy uhlíku. Tyto alkylové skupiny mohou být přímé nebo rozvětvené, případně substituované hydroxyskupinou, s podmínkou, že když jsou skupiny rozvětvené, nachází se rozvětvení jinde než na α -atomu uhlíku.

Sekundární aminy obsahující α -rozvětvené alkylové skupiny, jako isopropyl, sek.butyl a podobně, nezajišťují příznivé výsledky to-

hoto způsobu. Alkylové skupiny mohou být stejné nebo odlišné; s výhodou jsou stejné.

Výhodná skupina sekundárních aminů zahrnuje takové, ve kterých R_1 a R_2 jsou stejné přímé alkylové skupiny s 1 až 12 atomy uhlíku. Výhodné jsou di(n-butyl) a di(n-propyl)aminy.

Při reakci se může případně použít různých rozpouštědel. Tato rozpouštědla zahrnují alifatické sloučeniny, jako heptan nebo oktan, alkoholy, jako terc.butylalkohol a aromatické sloučeniny, jako toluen nebo xylen.

Výhodným rozpouštědlem je toluen a terc.butylalkohol. Případně se mohou použít další inertní rozpouštědla uvedená v USA patentu č. 4 132 713.

Množství použitého aminu se může měnit podle nákladů a žádaného účinku. Obecně se aminu použije v množství 5 až 60 % mol, založeno na výchozím N-2-alkenyl- α -halogenamidu a s výhodou 10 až 40 % mol.

Teplota, při které se provádí způsob podle vynálezu, je obecně v rozmezí 50 až 150 °C. Výhodné reakční rozmezí se mění v závislosti na katalyzátoru obsahujícím měď, amín, případně rozpouštědle a koncentraci α -halogenamidu v substrátu. Obecně se provádí reakce za použití chloridu měďného a aminu s nižší molekulovou hmotností obsahujícího až 8 atomů uhlíku v alkylové skupině nejvýhodněji při teplotě v rozmezí 60 až 90 °C.

Když se reakce provádí v kapalně fázi, není pracovní tlak důležitým parametrem a může se měnit v závislosti na zařízení, hospodárnosti a materiálu konstrukce. Je nejvýhodnější provádět reakci při atmosferickém tlaku nebo téměř při atmosferickém tlaku.

Když se reakce provádí za přítomnosti rozpouštědla, pod zpětným chladičem nebo při nebo téměř při atmosferickém tlaku, může se pracovat normálně při teplotě zpětného toku rozpouštědla nebo může být nižší. Bylo zjištěno, že pro rozpouštědlo, jako toluen nebo terc.butylalkohol, je výhodná teplota 85 °C.

Koncentrace α -halogenamidu v rozpouštědle se může měnit. Avšak když se zvýší koncentrace z 20 % hmot. na 60 % hmot., sníží se obecně selektivita a výtěžek reakce, vyrobí se méně žádaný produkt a větší množství „dehtu“. To je zejména následkem vyšší molekulové hmotnosti aminu a kyslíčnicku měďnatého jako katalyzátoru.

K získání dobrých výsledků musí však být koncentrace amidu v rozpouštědle maximálně 65 % hmot., nejvýhodněji 40 % hmot. Pořadí přidávaných látek není důležitým parametrem. Je však výhodné předem smíchat katalyzátor obsahující měď a amín a potom přidat α -halogenamid, protože tento může mít za následek malé zlepšení výtěžku.

Výhodné parametry pro provádění tohoto způsobu jsou následující:

katalyzátor obsahující

měď:	3 až 8 mol %
amin:	20 až 40 mol %
rozpouštědlo:	toluen
teplota:	75 až 95 °C
koncentrace amidu v rozpouštědle:	15 až 30 %

Pyrrolidon vyrobený při reakci se může izolovat z reakční směsi běžným způsobem, jako extrakcí rozpouštědlem, krystalizací, sublimací nebo destilací.

Ve srovnání s komplexem měď/terc.amin popsaným v USA patentu č. 4 132 713 vede použití katalyzátoru obsahujícího měď s primárním nebo sekundárním alifatickým aminem typu popsaného výše k vyššímu výtěžku vyrobeného produktu a příslušnému snížení netěkavých vedlejších produktů („dehtů“) a obecně ke snížení potřebné reakční doby.

Následující příklady objasňují způsob podle vynálezu, zejména přípravu 3-chlor-4-chlormethyl-1-(m-trifluormethylfenyl)-2-pyrrolidonu.

Příklad 1

V baňce se smíchá 200 g (0,567 molu) N-alkyl-3-trifluormethyl-2,2-dichloracetanilidu, 2,79 g (0,028 molu) chloridu měďného, 28,5 ml (0,169 molu) di-(n-butyl)aminu a 891 ml toluenu. Směs se zahřívá na teplotu 85 až 90 °C a míchá se 2 hodiny a 25 minut. Na konci této doby se vzorek reakční směsi analyzuje plynovou chromatografií a ukazuje 95,0 % žádaného produktu.

Reakční směs se promyje 3 × 125 ml 3,0 M kyseliny chlorovodíkové. Potom se směs fázově oddělí a destiluje se za použití aspirátoru 1 hodinu při 40 °C a 1 hodinu ve vysokém vakuu při 55 °C a získá se surový výtěžek 192,82 g. Plynovou chromatografií se zjistí čistota 86,8 %, což odpovídá korigovanému výtěžku 94,5 % žádaného produktu. Destilací vzorku se zjistí, že produkt obsahuje 5,8 % hmot. netěkavého zbytku. Struktura žádaného produktu byla potvrzena hmotovou spektroskopií.

Srovnávací příklad 1

Tento příklad ilustruje provádění způsobu za použití katalyzátoru oxid měďnatý/pyridin jak uvedeno v USA patentu č. 4 132 713.

V baňce se smíchá 200 g (0,586 molu) N-allyl-2'-trifluormethyl-2,2-dichloracetanilidu, 8,25 g (0,058 molu) oxidu měďnatého, 18,7 ml (0,023 molu) pyridinu a 135 ml toluenu. Směs se zahřívá při 115 °C pod zpětným chladičem a míchá se celkem 1 hodinu 20 minut.

Směs se filtruje, potom se promyje 3 × 100 ml 3,0 N kyseliny chlorovodíkové. Potom se směs fázově oddělí a destiluje se nejprve za použití aspirátoru, potom ve vysokém vakuu 1 hodinu při 55 °C a získá se surový

výtěžek 186,80 g. Plynovou chromatografií se zjistí 80,0% čistota produktu, což odpovídá korigovanému výtěžku 81,7 % žádaného produktu. Produkt obsahuje 14,8 % hmot. dehtu, jak stanoveno destilací. Struktura žádaného produktu byla potvrzena hmotovou spektroskopií.

Příklad 2

V baňce se smíchá 0,157 g (0,00158 molu) chloridu měďného, 1,6 ml (0,0091 molu) di-(n-butyl)aminu, a 40 ml toluenu. Směs se míchá, aby se rozpustil chlorid měďný. Potom se přidá 11,22 g (0,0334 molu) acetanilidu použitého v příkladu 1, společně s dalšími 10 ml toluenu.

Výsledná směs se zahřívá na 85 až 95 °C a míchá se 1,5 hodiny. Na konci této doby se směs ochladí, promyje 3 M kyselinou chlorovodíkovou a destiluje se ve vakuu a získá se 11,81 g oranžového oleje, který se analyzuje hmotovou spektroskopií a zjistí se, že je to žádaný pyrrolidonový produkt. Plynová chromatografie ukázala 85,4% čistotu produktu, což odpovídá korigovanému výtěžku 96,7 %. Destilací části produktu se

zjistilo, že obsahuje 3,1 procent hmot. „dehtu“.

Příklady 3 až 12

Následující příklady uvádějí přípravu podle vynálezu s dalšími primárními a sekundárními alkylaminy. Tyto příklady se provádějí následujícím způsobem.

Stejný acetanilid jako v příkladu 1 a 2 se smíchá s pěti % mol chloridu měďného a 28 % mol udaného aminu za použití terciárního butylalkoholu nebo toluenu jako rozpouštědla. Reakce se provádí přibližně při 85 °C nebo 115 °C po stanovenou dobu. Koncentrace acetamidu v rozpouštědle je 20 až 21 % hmot., s výjimkou, kdy je stanoveno jinak.

Reakční směs se promyje zředěnou vodnou kyselinou chlorovodíkovou, rozpouštědlo se odstraní a produkt se destiluje. V reakčním produktu se stanoví hmotnostní procenta žádaného pyrrolidonu a netěkavých vedlejších produktů („dehet“).

Výsledky těchto pokusů jsou uvedeny v následující tab. 1.

Tabulka 1

Příklad číslo	Amin	Doba, min.	Pyrrolidon výtěžek % ⁺⁾	Dehet, % hmot.
3	HO(CH ₂) ₆ NH ₂	60	86,7	5,4
4	i-C ₄ H ₉ NH ₂	120	84,5	4,4
5	sek.-C ₄ H ₉ NH ₂	120	88,2	4,4
6	(n-C ₃ H ₇) ₂ NH ⁺⁺⁾	120	90,3	5,7
7	(n-C ₃ H ₇) ₂ NH	85	88,6	5,2
8	(n-C ₄ H ₉) ₂ NH ⁺⁺⁾	170	91,3	6,2
9	(n-C ₄ H ₉) ₂ NH	60	90,6	7,6
10	(n-C ₁₂ H ₂₂) ₂ NH	100	88,7	7,6
11	(n-C ₁₂ H ₂₂) ₂ NH ⁺⁺⁺⁾	30	82,1	20,6
12	(n-C ₁₈) ₂ NH	75	89,3	24,2
13	(C ₂ H ₅) ₂ NH	60	84,8	4,2
14	(i-C ₄ H ₉) ₂ NH	150	93,3	3,6

⁺⁾ Korigováno vzhledem k případné nezreagované výchozí látce

⁺⁺⁾ Toluén použitý jako rozpouštědlo

⁺⁺⁺⁾ Toluén použitý jako rozpouštědlo, teplota = 115 °C, koncentrace acetanilidu v rozpouštědle 61 % hmot.

Dehet (korigováno vzhledem k nezreagované výchozí látce)

6,5 % hmot.

Reakční doba

320 min

Srovnávací příklad 2

Způsob se provádí jak popsáno pro příklady 3 až 12 s terciárním butylalkoholem a chloridem měďným při 85 °C, ale za použití pyridinu místo primárního nebo sekundárního aminu. Výsledky jsou následující:

Výtěžek pyrrolidonu (korigováno vzhledem k nezreagované výchozí látce) 89,0 % hmot.

Za použití pyridinu, terciárního aminu popsaného v USA patentu č. 4 132 713, při stejném množství chloridu měďného jako v příkladech 3 až 14, je zapotřebí k dosažení srovnatelných výtěžků přibližně 2 a půlkrát delší doby než s primárními a sekundárními aminy.

Příklady 15 až 18

Tyto příklady demonstrují provedení způsobu za použití chloridu měďnatého v kombinaci s aminy nižší a vyšší molekulové

hmotnosti. Způsob se provádí jak uvedeno výše; pokusy se provádějí za použití terciárního butylalkoholu jako rozpouštědla při 85 stupních C, při koncentraci acetanilidu 21 % hmot., za použití toluenu jako rozpouštědla

se provádějí při 115 °C, při koncentraci acetanilidu 61 % hmot.

Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce 2.

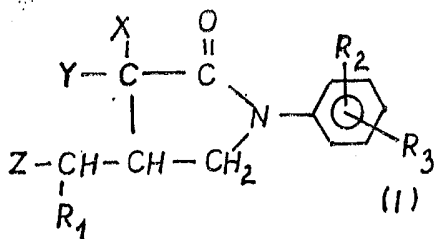
Tabulka 2

Příklad číslo	Amin	Rozpouštědlo	Doba min.	Pyrrolidon výtěžek % ⁺⁾	Dehet, % hmot.
15	(n-C ₄ H ₉) ₂ NH	t-butanol	135	92,1	5,9
16	(n-C ₁₂ H ₂₅) ₂ NH	t-butanol	110	84,4	15,7
17	(n-C ₄ H ₉) ₂ NH	toluen	60	85,5	12,1
18	(n-C ₁₂ H ₂₅) ₂ NH	toluen	60	74,4	21,0

⁺⁾ Korigováno vzhledem k případné nezreagované výchozí látce.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy N-arylhalogenpyrrolidonů obecného vzorce I



kde

X je vodík, chlor, brom a fluor,

Y je vodík, chlor, brom a fluor,

Z je chlor a brom,

R₁ je vodík, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku,

R₂ je vodík, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, acetyl, chlor, brom, fluor, jod, trifluormethyl, nitroskupina, kyanoskupina, alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonyl s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylthioskupina, trifluormethylsulfinyl, trifluormethylsulfonyl,

pentafluorpropionamidokupina a 3-methylureidokupina, a

R₃ je vodík, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, chlor a trifluormethyl, vnitřní cyklizaci příslušného N-2-alkenyl- α -halogenamidu za přítomnosti katalyzátoru obsahujícího měď, vyznačený tím, že se vnitřní cyklizace provádí při teplotě v rozmezí 50 až 150 °C za přítomnosti aminu zvoleného ze skupiny primárních aminů vzorce RNH₂, ve kterém R je přímá nebo rozvětvená alkylová skupina s 1 až 20 atomy uhlíku, případně, substituovaná hydroxyskupinou, a sekundárních aminů vzorce R₁NHR₂, ve kterém R₁ a R₂ jsou nezávisle přímé nebo rozvětvené alkylové skupiny s 1 až 20 atomy uhlíku, případně substituované hydroxyskupinou, vyjma rozvětvené alkylové skupiny mající rozvětvení na α -atomu uhlíku.

2. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačený tím, že se reakce provádí při teplotě v rozmezí 70 až 90 °C.

3. Způsob podle bodů 1 až 2, vyznačený tím, že jako amin se použije di(n-butyl)amin.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačený tím, že jako amin se použije di(n-propyl)amin.

5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačený tím, že reakční doba potřebná k dosažení úplné reakce je v rozmezí 30 až 180 minut.