

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

285 531

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2865-94**

(22) Přihlášeno: **13. 04. 93**

(30) Právo přednosti:
22. 05. 92 US 92/887981

(40) Zveřejněno: **15. 03. 95**
(Věstník č. 3/95)

(47) Uděleno: **29. 06. 99**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **11. 08. 99**
(Věstník č. 8/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US93/03485**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 93/24443**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:
C 07 C 209/02

(73) Majitel patentu:
MONSANTO Company, St. Louis, MO, US;

(72) Původce vynálezu:
Stern Michael Keith, St. Louis, MO, US;
Cheng Brian Kai-Ming, Chesterfield, MO,
US;

(74) Zástupce:
Kania František ing., Mendlovo nám. 1a,
Brno, 60300;

(54) Název vynálezu:
Způsob výroby meziproduktů pro výrobu
N-alifatických substituovaných
p-fenylendiaminů

(57) Anotace:
Způsob výroby meziproduktů pro výrobu N-alifatických substituovaných p-fenylendiaminů spočívá ve smíchání alifatického amínu nebo substituovaného derivátu alifatického amínu a nitrobenzenu v přítomnosti rozpouštědla, načež se nechá reagovat alifatický amin nebo substituovaný derivát alifatického amínu a nitrobenzen v přítomnosti organické nebo anorganické báze, a to v uzavřené reakční zóně.

CZ 285 531 B6

Způsob výroby meziproduktů pro výrobu N-alifatických substituovaných p-fenylendiaminů

5 Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby meziproduktů pro výrobu N-alifatických substituovaných p-fenylendiaminů ať už jako finálních produktů nebo jako základních produktů pro další produkty, vhodné jako antioxidanty a antiozonanty.

10

Dosavadní stav techniky

Je známa příprava dialkyl substituovaných p-fenylendiaminů reakcí p-halonitrobenzenů s amoniakem za vzniku p-nitroanilinu s následující redukční alkylací p-nitroanilinu. Tento způsob vyžaduje nukleofilní aromatický substituční mechanismus, kdy amoniak nahradí halid. Tento způsob je nevýhodný, protože vytěsněný halid je korozivní k reaktorům a objevuje se v odpadních prouděch, ze kterých se musí odstraňovat za značných nákladů. Proto by bezhalidová cesta k N-alifatickým substituovaným p-fenylendiaminům a jejich alkylovaným produktům by zajistila významné výhody nad běžnou technologií a vedla by k účinnějším a ekonomičtějším komerčním postupům.

25 Ve spisu US-A-3 922 304 je popsán způsob, kdy se p-fenylendiaminy vyrábějí amonolýzou p-chloronitrobenzenu s následnou redukcí vzniklého p-nitroanilinu. Ve spise US-A-4 140 718 je zmíněn způsob výroby N,N'-dialkylphenylenediaminů redukční alkylací nitroanilinu a ketonu v přítomnosti vodíku a vhodného hydrogenačního katalyzátoru. Tyto způsoby však vycházejí z jiných podmínek, než z jakých vychází tento vynález.

30 Cílem vynálezu je tedy představit bezhalidovou cestu k N-alifatickým substituovaným p-fenylendiaminům a tedy eliminovat odstraňování halidů z odpadních proudů za značných nákladů, jakož i korozivní problémy, působené halidy.

35 Cílem tohoto vynálezu je představit způsob výroby meziproduktů pro výrobu N-alifatických substituovaných p-fenylendiaminů jako finálních produktů nebo pro použití k další výrobě N-alifatických substituovaných p-fenylendiaminů a N-alkylovaných. N-alifatických substituovaných p-fenylendiaminů, který je zároveň komerčně schůdný. Je ještě dalším cílem vynálezu představit způsob výroby N-alifatických substituovaných p-fenylendiaminů pro použití jako antioxidanty a antiozonanty.

40

Podstata vynálezu

45 Výše uvedené nedostatky odstraňuje do značné míry způsob výroby meziproduktů pro výrobu N-alifatických substituovaných p-fenylendiaminů, jehož podstata spočívá v tom, že se smíchá alifatický amin nebo substituovaný derivát alifatického aminu a nitrobenzen v přítomnosti rozpouštědla, načež se nechá alifatický amin nebo substituovaný derivát alifatického aminu a nitrobenzen reagovat v přítomnosti organické nebo anorganické báze, a to v uzavřené reakční zóně.

50 Výše uvedené produkty se zpravidla užívají jako meziprodukty N-alifatických substituovaných p-fenylendiaminů a rozumí se jimi N-alifaticky substituovaný 4-nitroanilin, N-alifaticky substituovaný 4-nitroanilin (také se uvádí jako N-alifaticky substituovaný p-nitroanilin), jejich substituované deriváty a soli. Tedy když se hovoří o "jednom či více meziproduktech N-alifatických substituovaných p-fenylendiaminů", potom se to týká jedné či obou neutrálních

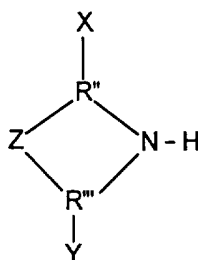
sloučenin, například těch, které nejsou ve formě soli a nebo soli jedné či obou takových sloučenin. Soli vznikají v reakční směsi reakcí 4-nitro nebo 4-nitroso produktů s bázi. Tedy reakční směsi, vznikající u způsobu podle tohoto vynálezu, mohou obsahovat jednu ze solí sloučenin, nebo soli či jejich kombinace, v závislosti na specifických reakčních podmínkách a na specifickém vybraném alifatickém aminu.

Vhodné báze zahrnují organické a anorganické báze, alkalické kovy, jako je kovový sodík, hydridy alkalických kovů, hydroxidy a alkoxidy, jako jsou hydrid sodný, hydroxid lithný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid cesný, t-butoxid draselný a podobně, včetně jejich směsí. Jinými přijatelnými bazickými materiály jsou katalyzátory fázového transferu ve spojení s vhodným zdrojem báze, jako jsou tetra substituované hydroxidy nebo halidy amonia, kde každý substituent je nezávisle vybrán z alkylových, arylových nebo arylalkylových skupin, kde alkylové, arylové, arylalkylové skupiny mají s výhodou od 1 do asi 18 atomů uhlíku, včetně tetraalkylamonium hydroxidů, například tetramethylamoniumhydroxidu, tetraalkylamonium-halidů, například tetrabutylamoniumchloridu, aryltrialkylamoniumhydroxidů, například fenyiltrimethylamoniumhydroxidu, arylalkyl, trialkylamoniumhydroxidů, například benzyltrimethylamoniumhydroxidu, alkyl substituovaných diamoniumhydroxidů, například bisdibutylethylhexamethylendiamoniumhydroxidu, a jiných kombinací katalyzátorů fázového transferu a vhodnýchází, jako jsou vhodné báze ve spojení s arylamoniovými solemi, crown ethery a podobně, aminové báze, jako je lithiumbis(trimethylsilyl)amid, a podobně, včetně jejich směsí. Preferované materiály, použitelné jako báze, jsou tetraalkylamoniumhydroxidy, jako jsou tetramethylamoniumhydroxid a tetrabutylamoniumhydroxid.

Báze se přidává s výhodou k alifatickému aminu, nebo substituovanému derivátu alifatického aminu, čímž vznikne směs, která pak reaguje s nitrobenzenem. Případně se báze přidává poté, co se smíchaly alifatický amin nebo substituovaný derivát alifatického aminu a nitrobenzen. Přidávání materiálu se může provádět nad hladinu i pod ni.

Ve výhodném provedení se k bázi přidá protický materiál, přičemž molární poměr protického materiálu k bázi je 0,1:1 až 5:1.

Podle jiného výhodného provedení jsou alifatický amin a substituovaný derivát alifatických aminů, vybrané ze skupiny, zahrnující sloučeniny, představované vzorcem $X-R-NH-R'-Y$ a sloučeniny, představované vzorcem



kde R je vybrané ze skupiny, zahrnující alkylové, alkenylové, cykloalkylové a cykloalkenylové skupiny. R' je vybrané ze skupiny, tvořené přímou vazbou, alkenylovými, cykloalkylovými a cykloalkenylovými skupinami. R'' a R''' jsou nezávisle vybrané ze skupiny, zahrnující alkylové a alkenylové skupiny, Z je vybrané ze skupiny, tvořené přímou vazbou, $-NH-$, $-N-$, $-O-$, $-S-$, a X a Y jsou nezávisle vybrané ze skupiny, zahrnující vodík, halidy, $-NO_2$, $-NH_2$, arylové skupiny, alkoxylové skupiny, $-SO_3H$, $-OH$, $-COH$, $-COOH$, a alkylové, arylové, arylalkylové nebo alkylarylové skupiny, obsahující alespoň jednu $-NH_2$ skupinu, kde halidy jsou vybrané ze skupiny, zahrnující chlor, brom a fluor. Příklady alifatických aminů a substituovaných alifatických aminů zahrnují, ale nejsou na ně omezeny, cyklohexylamin, 2-butylamin, izopropylamin, 2-hexylamin, 2-heptylamin, 1,4-dimethylpentylamin, 1-methylheptylamin, 1-ethyl-3-methylpentylamin, 1,3-dimethylbutylamin, oktylamin, piperidin, piperazin, hexa-

methyldiamin, 2-amino-1-propanol, 2-amino-1-butanol, 6-aminohexanová kyselina a jejich směsi.

5 V dalším výhodném provedení jsou alifatický amin a substituované deriváty alifatických aminů vybrány ze skupiny, zahrnující cyklohexylamin, 2-butylamin, izopropylamin, 2-hexylamin, 2-heptylamin, 1,4-dimethylpentylamin, 1-methylheptylamin, 1-ethyl-3-methylpentylamin, 1,3-dimethylbutylamin, oktylamin, piperidin, piperazin, hexamethyldiamin, 2-amino-1-propanol, 2-amino-1-butanol a 6-aminohexanovou kyselinu.

10 V jiném výhodném provedení je rozpouštědlo vybráno ze skupiny rozpouštědel, zahrnující nitrobenzen, alifatické aminy, dimethylsulfoxid, dimethylformamid,

N-methyl-2-pyrrolidon, pyridin, toluen, hexan, ethylenglykoldimethylether, diizopropylethylamin, chlorbenzen a jejich směsi.

15 Podle výhodného provedení je rozpouštědlo vybráno ze skupiny, zahrnující nitrobenzen, N-methyl-2-pyrrolidon, pyridin, dimethylsulfoxid, dimethylformamid a toluen.

V jiném výhodném provedení je rozpouštědlo protickým rozpouštědlem.

20 V dalším výhodném provedení je protické rozpouštědlo vybráno ze skupiny, zahrnující methanol, vodu a jejich směsi. Vhodná rozpouštědla jsou ze skupiny rozpouštědel jako je nitrobenzen, alifatické aminy nebo substituované deriváty alifatických aminů, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, N-methyl-2-pyrrolidon, pyridin, N-methylanilin, chlorbenzen a jejich
25 směsi. Jak je dále podrobněji popsáno, jsou použitelné směsi rozpouštědel, ve kterých se kombinuje jedno či více vhodných rozpouštědel a jiné rozpouštědlo, jako je definované množství protického rozpouštědla. Příklady protických rozpouštědel zahrnují, ale nejsou na ně omezeny, methanol nebo vodu a jejich směsi.

30 U dalšího výhodného provedení je molární poměr báze alifatickému aminu nebo substituovanému derivátu alifatického aminu od 1:1 do 10:1. Množství báze, použité podle tohoto vynálezu, lze pohodlně vyjádřit v termínech molárního poměru vhodné báze ke sloučenině, obsahující azo skupinu. Široký molární poměr báze ke sloučenině, obsahující azo skupinu bude od 1:1 k 10:1, výhodně od 1:1 k 4:1 a nejvýhodněji od 1:1 k 2:1.

35 Molární poměr alifatického aminu nebo substituovaného derivátu alifatického aminu k nitrobenzenu se může měnit od velkého přebytku nitrobenzenu do velkého přebytku alifatického aminu nebo substituovaného derivátu alifatického aminu. Když se použije nitrobenzen jako vhodné rozpouštědlo pro reakci, nitrobenzen je s výhodou přítomen ve
40 velkém přebytku k alifatickému aminu nebo substituovanému derivátu alifatického aminu. Když se použije jako vhodné rozpouštědlo pro reakci alifatický amin nebo substituovaný derivát alifatického aminu, alifatický amin nebo substituovaný derivát alifatického aminu je s výhodou přítomen ve velkém přebytku k nitrobenzenu. Když nitrobenzen, alifatický amin nebo substituovaný derivát alifatického aminu se nepoužijí jako vhodné rozpouštědlo pro reakci,
45 molární poměr alifatického aminu nebo substituovaného derivátu alifatického aminu k nitrobenzenu se může měnit v širokém rozpětí, je ale s výhodou 1:1.

V dalším výhodném provedení je reakční teplota od 10 °C do 150 °C.

50 Reakce se provádí při vhodné teplotě, která se může měnit v širokém rozsahu od 10 °C do 150 °C, výhodně od 30 °C do 90 °C. Nejvýhodnější teplotou pro provádění reakce nukleofilní sloučeniny se sloučeninou, obsahující azo skupinu, je od 60 °C do 80 °C.

U dalšího výhodného provedení je báze vybraná ze skupiny, zahrnující organické a anorganické báze.

5 Podle jiného výhodného provedení jsou organické a anorganické báze vybrané ze skupiny, zahrnující alkalické kovy, hydridy alkalických kovů, hydroxidy alkalických kovů, alkoxidy alkalických kovů, katalyzátory fázového transferu ve spojení se zdrojem báze, aminy, crown ethery ve spojení se zdrojem báze, alkylmagneziumhalidy a jejich směsi.

10 U dalšího výhodného provedení je báze vybrána ze skupiny, zahrnující arylamoniovou, aryl/alkylamoniovou a alkyldiamoniovou sůl ve spojení se zdrojem báze.

Podle jiného výhodného provedení se báze přidá k alifatickému aminu nebo substituovanému derivátu alifatického aminu, čímž vzniká směs, která se pak reaguje s nitrobenzenem.

15 U jiného výhodného provedení se alifatický amin nebo substituovaný derivát alifatického aminu sloučí s nitrobenzenem, čímž vzniká směs, do které se pak přidá zmíněná báze.

Podle dalšího výhodného provedení je rozpouštědlo nitrobenzen a báze je tetraalkylamonium hydroxid.

20 U dalšího výhodného provedení reagují alifatický amin nebo substituovaný derivát alifatického aminu a nitrobenzen za aerobních podmínek.

25 Podle jiného výhodného provedení je alifatický amin nebo substituovaný derivát alifatického aminu představován vzorcem $X-R-NH_2$, kde R má výše uvedený význam, a kdy alifatický amin nebo substituovaný derivát alifatického aminu a nitrobenzen reagují za anaerobních podmínek.

30 Podle dalšího výhodného provedení pro kontrolu množství protického materiálu při reakci alifatického aminu nebo substituovaného derivátu alifatického aminu a nitrobenzenem probíhá reakce alifatického aminu nebo substituovaného derivátu alifatického aminu a nitrobenzenem za přítomnosti sušidla.

35 U jiného výhodného provedení je sušidlo vybrané ze skupiny, zahrnující bezvodý síran sodný, molekulární síta, chlorid vápenatý, dihydráttetramethylamoniumhydroxidu, bezvodé báze, jako jsou KOH a NaOH, a aktivovanou aluminu.

Podle dalšího výhodného provedení se množství protického materiálu během reakce alifatického aminu nebo substituovaného derivátu alifatického aminu a nitrobenzenem kontroluje kontinuálně destilací protického materiálu.

40 U jiného výhodného provedení se N-alifatický substituovaný p-fenylendiamin reduktivně alkyluje pomocí sloučeniny, vybrané ze skupiny, zahrnující ketony a aldehydy. Reakce se provádí při vhodné teplotě, která se může měnit v širokém rozsahu od 10 °C do 150 °C, jako je od 20 °C do 100 °C, výhodně od 30 °C do 90 °C. Nejvýhodnější teplotou pro provádění reakce nukleofilní sloučeniny se sloučeninou, obsahující azo skupinu, je od asi 60 °C do asi 80 °C.

45 Důležitá je kontrola množství protického materiálu, přítomného v reakci. Množství protického materiálu, použitého podle tohoto vynálezu, lze pohodlně vyjádřit v termínech molárního poměru, založeného na množství báze na začátku reakce alifatického aminu nebo substituovaného derivátu alifatického aminu a nitrobenzenem. Široký molární poměr protického materiálu k bázi bude od 0,1:1 do 5:1, výhodně od 0,1:1 do 4:1, výhodněji od 0,1:1 do 3:1 a nejvýhodněji od 0,1:1 do 1:1. Tato reakce by se tedy mohla provádět za bezvodých podmínek. Jak se zde používá, výraz "kontrolované množství" protického materiálu je až takové množství, které začíná inhibovat reakci alifatického aminu nebo substituovaného derivátu alifatického

- aminu a nitrobenzenu. Horní hranice množství protického materiálu se mění s rozpouštědlem. Navíc snesitelné množství protického materiálu se bude měnit s typem báze, množstvím báze a kationtem báze, použitých v různých soustavách rozpouštědel. Avšak odborník může na podkladě poučení z tohoto vynálezu stanovit specifickou horní hranici množství protického materiálu pro specifické rozpouštědlo, typ a množství báze, kationt báze a podobně. Minimální množství protického materiálu, potřebného pro zachování selektivity žádaných produktů, bude také závislé na rozpouštědle, typu a množství báze, kationtu báze a podobně, které se použijí. Rovněž ty odborník může stanovit.
- Protože množství protického materiálu je důležité, je možné redukovat množství protického materiálu, co je nejvíc možné, a pak přidat zpět do reakce žádané množství. Protické materiály, které se mohou přidat zpět do reakce, jsou odborníkům známy a zahrnují, ale nejsou na ně omezeny, vodu, methanol a podobně, včetně jejich směsí. Způsoby měření množství protického materiálu a jeho redukce, jak je nejvíc možné, jsou odborníkům dobře známy. Například množství vody v určitých reagentech lze stanovit pomocí přístroje Karl-Fischer a množství vody je možné redukovat destilací a nebo sušením za sníženého tlaku, sušením v přítomnosti P_2O_5 a jiných činidel, azeotropní destilací s použitím například xylenu a podobně, včetně jejich kombinací.
- V jednom provedení se kontrola množství protického materiálu během reakce alifatického aminu nebo substituovaného derivátu alifatického aminu a nitrobenzenu provádí přidáním sušidla. Když je například protickým materiálem voda, sušidlo odnímá vodu během reakce alifatického aminu nebo substituovaného derivátu alifatického aminu a nitrobenzenu, což vede k vyšší konverzi nitrobenzenu a vyšším výtěžkům N-alifatických substituovaných p-fenylendiaminů. Sušidlo se tedy přidává k ovlivnění reakce alifatického aminu nebo substituovaného derivátu alifatického aminu a nitrobenzenu vedle použité vhodné báze. Příklady vhodných sušidel zahrnují, ale nejsou na ně omezeny, bezvodý síran sodný, molekulární síta, jako jsou typy 4A, 5A a 13X dostupná od Union Carbide Corporation, chlorid vápenatý, dihydrát tetramethylammoniumhydroxidu, bezvodé báze, jako jsou KOH a NaOH, a aktivovaná alumina.
- V jiném provedení se kontrola množství protického materiálu při reakci alifatického aminu nebo substituovaného derivátu alifatického aminu a nitrobenzenu provádí kontinuálním odstraňováním protického materiálu z reakční směsi destilací. Pokud protický materiál tvoří azeotrop s jednou ze sloučenin v reakční směsi, protický materiál lze odstraňovat kontinuální azeotropní destilací protického materiálu pomocí azeotropu. Kontinuální odstraňování protického materiálu dovoluje použití nižšího množství báze v reakci alifatického aminu nebo substituovaného derivátu alifatického aminu a nitrobenzenu, což vede k vysoké konverzi a výborným výtěžkům N-alifatických substituovaných p-fenylendiaminů.
- Reakci lze provádět za aerobních podmínek u všech alifatických aminů nebo substituovaných derivátů alifatických aminů. Za aerobních podmínek se provádí reakce podstatně, jak je popsáno shora, v reakční zóně, která je vystavena kyslíku, obvykle je vystavena vzduchu. Za aerobních podmínek se může tlak, při kterém se provádí reakce, měnit. Optimální tlak, jakož i optimální kombinaci tlaku a teploty může odborník snadno stanovit. Například lze provádět reakci při pokojové teplotě a tlaku v rozmezí od 0,70 kg/cm² asi do 17,58 kg/cm², jako od 0,98 kg/cm² do 10,55 kg/cm². Za anaerobních podmínek lze provádět reakci alifatických aminů nebo substituovaných derivátů alifatických aminů vzorce $X-R-NH_2$, kde X a R zde byly definované. Za anaerobních podmínek lze provádět reakci při atmosférickém tlaku nebo při snížených či zvýšených tlacích, v přítomnosti inertního plynu, jako je například dusík nebo argon. Optimální podmínky pro danou množinu reakčních parametrů, jako je teplota, báze, rozpouštědlo a podobně, odborník může na podkladě poučení z tohoto vynálezu snadno stanovit.

Jak již bylo zmíněno, reakční produkt z reakce alifatického aminu nebo substituovaného derivátu alifatického aminu a nitrobenzenu nebo jejich soli lze dále redukovat.

Lze rovněž provést reduktivní alkylaci N–alifatických substituovaných p–fenylendiaminů za vzniku N'–alkylovaných, N–alifatických substituovaných p–fenylendiaminů.

- 5 Dále lze provést reduktivní alkylaci produktu z reakce alifatického aminu nebo substituovaného derivátu alifatického aminu a nitrobenzenu za vzniku N'–alkylovaného N–alifatického substituovaného p–fenylendiaminu. Tyto postupy však již nejsou předmětem vynálezu.

- 10 Neutrální sloučeniny lze získat ze solí pomocí vody a nebo kyseliny. Případně se soli mohou redukovat. Tyto redukce lze provádět řadou známých redukčních způsobů, jako je použití zdroje hydridu, jako je například borohydrid sodný ve spojení s katalyzátory palladiem nebo platinou na uhlíku. Redukce se s výhodou provádí katalytickou redukcí, kdy hydrogenace se provádí pod tlakem vodíku v přítomnosti palladia nebo platiny na uhlíku, niklu a podobně. Tento způsob hydrogenace je podrobně popsán v "Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis", P. N. Rylander, Academic Press, N. Y., strana 299 (1979). Hydrogenaci lze provádět ve vhodném rozpouštědle, jako je například buď ethanol, anilin, dimethylsulfoxid, jejich směsi, nebo směsi, obsahující vodu jako rozpouštědlo, při tlaku vodíku od 7,03 kg/cm² do 23,90 kg/cm² a teplotě asi 80 °C. Redukční alkylaci N–alifatických substituovaných p–fenylendiaminů pro produkci antioxidantů či antiozonantů lze provádět řadou dobře známých způsobů. Viz například 15 US 4 900 868. Výhodně reagují N–alifatické substituované p–fenylendiaminy s ketonem či aldehydem v přítomnosti vodíku a platiny na uhlíku jako katalyzátoru. Ketony jsou ze skupiny, jako methylizobutylketon (MIBK), aceton, methylizoamylketon a 2–oktanon. Redukci N–alifatických substituovaných p–fenylendiaminů a alkylaci redukováných materiálů lze provádět 20 ve stejné reakční nádobě s použitím ketonu jako rozpouštědla. Viz například US 3 414 616, US 4 463 191, a Bannerjee aj., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 18, s. 1275–76 (1988).

- Zamýšlené ekvivalenty reaktantů a reagentů, uvedených shora jsou reaktanty a reagenty jim odpovídající a mající stejné obecné vlastnosti, kdy jedna či více různých skupin, například –NO₂, jsou jednoduché variace. Navíc, když substituent je označen jako vodík, nebo jím může být, 30 přesná chemická povaha substituentu jiného než je vodík v té poloze není kritická, pokud nepříznivě neovlivňuje celkovou aktivitu a nebo postup syntézy.

- Chemické reakce jsou shora popisované v termínech nejplnější aplikace způsobu podle tohoto vynálezu. Někdy reakční podmínky nemusí být použitelné tak, jak jsou specificky popisované, 35 pro každý reaktant a reagent v nárokováném rozsahu. Například jisté vhodné báze nemusí být tak rozpustné v jednom rozpouštědle, jako jsou v jiných rozpouštědlech. Reaktanty a reagenty, u kterých k tomu dojde, odborník snadno pozná. Ve všech takových případech lze buď provádět reakce konvenčními úpravami, známými odborníkům, například vhodnými úpravami teploty, tlaku a podobně, změnou na alternativní konvenční reagenty, jako jsou jiná rozpouštědla nebo 40 jiné báze, rutinními úpravami reakčních podmínek nebo jinými reakcemi zde popisovanými či jinak konvenčními. To vše bude použitelné pro způsob podle tohoto vynálezu. U všech preparativních metod výchozí materiály jsou známy, nebo se snadno připraví ze známých výchozích materiálů.

45

Příklady provedení vynálezu

- V dalším popise budou uvedeny příklady provedení způsobu, přičemž nejdříve bude vhodné specifikovat materiály a metody získání jednotlivých složek. Aminy a nitrobenzen byly od 50 výrobce Aldrich Chemical, byly "reagent grade" a používaly se bez dalšího čištění. Rozpouštědla pocházela rovněž od výrobce Aldrich Chemical a byly "anhydrous grade". Tetramethylamonium-hydroxid se získal jako pentahydrát.

HPLC pokusy: HPLC s reverzní fází se používala k analýze reakčních směsí. 5 mikrometrová kolona Beckman/Altex Ultrasphere-ODS (4,6 x 150 mm) se používala s binárním gradientovým čerpadlovým systémem. Absorpce v UV se monitorovala při 254 nm.

- 5 Waters 600 série HPLC, vybavený Vydac 201HS54 (4,6 X 250 mm) kolonou a UV detekcí při 254 nm, se používal při všech analýzách. Autentické vzorky produktů, které se používaly jako externí standardy, se připravily podle metod známých z literatury. Všechny výtěžky jsou na bázi nitrobenzenu.

10 Eluční gradient

Čas (min) %	hmotn. rozpouštědla A (voda)	% hmotn. rozpouštědla B (40 % methanol v ACN)
0	75	25
15 35	20	80
40	0	100
45	0	100
46	75	25
55	75	25

20

Příklad 1

Tento příklad ilustruje reakci primárního cykloalkylaminu s nitrobenzenem.

25

Roztok 0,99 g cyklohexylaminu, 1,81 g dihydráttetramethylamoniumhydroxidu v 2 ml DMSO se zahříval pod dusíkem na 70 °C. Pak se přidalo injekční stříkačkou po kapkách 0,5 ml nitrobenzenu. Roztok se míchal 4 hodiny. Alikvotní podíl se odebral pro HPLC analýzu. Výtěžek N-(4-nitrodifenyl)cyklohexylaminu byl 18 % hmotn., N-(4-nitrosodifenyl)cyklohexylaminu 8 % hmotn.

30

Příklad 2

- 35 Tento příklad ilustruje reakci rozvětveného primárního alkylaminu s nitrobenzenem.

(A) Roztok 0,55 g 2-heptylaminu, 1,8 g dihydráttetramethylamoniumhydroxidu v 2 ml DMSO se zahříval pod dusíkem na 70 °C. Pak se přidalo injekční stříkačkou po kapkách 0,5 ml nitrobenzenu. Roztok se míchal 4 hodiny. Alikvotní podíl se odebral pro HPLC analýzu. Výtěžek N-(4-nitrodifenyl)-2-heptylaminu byl 4 % hmotn., N-(4-nitrosodifenyl)-2-heptylaminu 4 % hmotn.

40

(B) Roztok 0,55 g 2-butylaminu, 1,81 g dihydráttetramethylamoniumhydroxidu v 2 ml DMSO se zahříval pod dusíkem na 70 °C. Pak se přidalo injekční stříkačkou po kapkách 0,5 ml nitrobenzenu. Roztok se míchal 4 hodiny. Alikvotní podíl se odebral pro HPLC analýzu. Výtěžek N-(4-nitrodifenyl)-2-butylaminu byl 4 % hmotn. a N-(4-nitrosodifenyl)-2-butylaminu 4 % hmotn.

45

50 Příklad 3

Tento příklad ilustruje reakci sekundárního alkylaminu s nitrobenzenem.

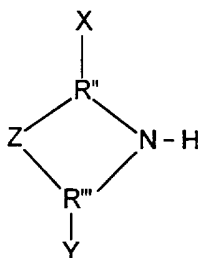
Piperidin (3 ml), 0,9 g dihydráttetramethylamoniumhydroxidu a 3 ml toluenu se míchaly při 80 °C 15 minut. Pak se toluen a voda odstranily při 99,99 kPa a 80 °C. Přidalo se injekční stříkačkou po kapkách 0,5 ml nitrobenzen. Roztok se míchal 4 hodiny při 80 °C. Alikvotní podíl se odebral pro HPLC analýzu. Výtěžek N-(4-nitrodifenyl)-piperidinu byl 18 % hmotn.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby meziproduktů pro výrobu N-alifatických substituovaných p-fenylen-diaminů, **vyznačující se tím**, že se smíchá alifatický amin nebo substituovaný derivát alifatického aminu a nitrobenzen v přítomnosti rozpouštědla, načež se nechá reagovat alifatický amin nebo substituovaný derivát alifatického aminu a nitrobenzen v přítomnosti organické nebo anorganické báze, a to v uzavřené reakční zóně.

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se k bázi přidá protický materiál, přičemž molární poměr protického materiálu k bázi je 0,1:1 až 5,1.

3. Způsob podle jednoho z nároků 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že alifatický amin a substituovaný derivát alifatických aminů jsou vybrány ze skupiny, zahrnující sloučeniny, představované obecným vzorcem $X-R-NH-R'-Y$, a sloučeniny, představované obecným vzorcem



kde R je vybráno ze skupiny, zahrnující alkylové, alkenylové, cykloalkylové a cykloalkenylové skupiny. R' je vybráno ze skupiny, tvořené přímou vazbou, alkenylovými, cykloalkylovými a cykloalkenylovými skupinami. R'' a R''' jsou nezávisle vybrány ze skupiny, zahrnující alkylové a alkenylové skupiny, Z je vybráno ze skupiny, tvořené přímou vazbou, -NH-, -N-, -O-, -S, a X a Y jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující vodík, halidy, -NO₂, -NH₂, arylové skupiny, alkoxylové skupiny, -SOH, -OH, -COH, -COOH, a alkylové, arylové, arylalkylové nebo alkylarylové skupiny, obsahující alespoň jednu -NH₂ skupinu, kde halidy jsou vybrány ze skupiny, zahrnující chlor, brom a fluor.

4. Způsob podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že alifatický amin a substituované deriváty alifatických aminů jsou vybrány ze skupiny, zahrnující cyklohexylamin, 2-butylamin, izopropylamin, 2-hexylamin, 2-heptylamin, 1,4-dimethylpentylamin, 1-methylheptylamin, 1-ethyl-3-methylpentylamin, 1,3-dimethylbutylamin, oktylamin, piperidin, piperazin, hexamethylendiamin, 2-amino-1-propanol, 2-amino-1-butanol a 6-aminohexanoovou kyselinu.

5. Způsob podle nároků 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že rozpouštědlo je vybráno ze skupiny, zahrnující nitrobenzen, alifatické aminy, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, N-methyl-2-pyrrolidon, pyridin, toluen, hexan, ethylenglykoldimethylether, diizopropylethylamin, chlorbenzen a jejich směsi.

6. Způsob podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že rozpouštědlo je vybráno ze skupiny, zahrnující nitrobenzen, N-methyl-2-pyrrolidon, pyridin, dimethylsulfoxid, dimethylformamid a toluen.
- 5 7. Způsob podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že rozpouštědlo je protickým rozpouštědlem.
8. Způsob podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že protické rozpouštědlo je vybráno ze skupiny, zahrnující methanol, vodu a jejich směsi.
- 10 9. Způsob podle jednoho z nároků 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že molární poměr báze k alifatickému aminu nebo substituovanému derivátu alifatického aminu je od 1:1 do 10:1.
- 15 10. Způsob podle jednoho z nároků 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že reakční teplota je od 10 °C do 150 °C.
11. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že organické a anorganické báze jsou vybrány ze skupiny, zahrnující alkalické kovy, hydridy alkalických kovů, hydroxidy alkalických kovů, alkoxidy alkalických kovů, katalyzátory fázového transferu ve spojení se zdrojem báze, aminy, crown ethery ve spojení se zdrojem báze, alkylmagnezium halidy a jejich směsi.
- 20 12. Způsob podle jednoho z nároků 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že báze je vybrána ze skupiny, zahrnující arylamoniovou, aryl/alkylamoniovou a alkyldiamoniovou sůl ve spojení se zdrojem báze.
- 25 13. Způsob podle jednoho z nároků 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že se báze přidá k alifatickému aminu nebo substituovanému derivátu alifatického aminu, čímž vzniká směs, která pak reaguje s nitrobenzenem.
- 30 14. Způsob podle jednoho z nároků 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že alifatický amin nebo substituovaný derivát alifatického aminu se kontaktuje s nitrobenzenem, aby vznikla směs, do které se pak přidá zmíněná báze.
- 35 15. Způsob podle jednoho z nároků 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že rozpouštědlo je nitrobenzen a báze je tetraalkylamoniumhydroxid.
16. Způsob podle jednoho z nároků 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že alifatický amin nebo substituovaný derivát alifatického aminu a nitrobenzen reagují za aerobních podmínek.
- 40 17. Způsob podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že alifatický amin nebo substituovaný derivát alifatického aminu je představován vzorcem $X-R-NH_2$ kde X a R mají výše uvedený význam, a kdy alifatický amin nebo substituovaný derivát alifatického aminu a nitrobenzen reagují za anaerobních podmínek.
- 45 18. Způsob podle jednoho z nároků 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že pro kontrolu množství protického materiálu při reakci alifatického aminu nebo substituovaného derivátu alifatického aminu a nitrobenzenem se přidává před reakcí alifatického aminu nebo substituovaného derivátu alifatického aminu a nitrobenzenem sušidlo.
- 50 19. Způsob podle nároku 18, **vyznačující se tím**, že sušidlo je vybráno ze skupiny, zahrnující bezvodý síran sodný, molekulární síta, chlorid vápenatý, dihydrát tetramethylammoniumhydroxidu, bezvodé báze, jako jsou KOH a NaOH, a aktivovanou aluminu.

20. Způsob podle jednoho z nároků 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že množství protického materiálu během reakce alifatického aminu nebo substituovaného derivátu alifatického aminu a nitrobenzenu se kontroluje kontinuální destilací protického materiálu.

5

10

Konec dokumentu
