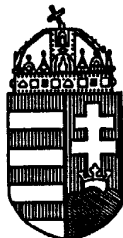


(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés száma: 4004/87.
(22) A bejelentés napja: 1987. 09. 09.
(30) Elsőbbségi adatok:
(8621791) 1986. 09. 10. GB:

(40) A közzététel napja: 1988. 05. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991. 02. 28. SZKV 91/02.

(11) Lajstromszám:

202 193 B

(51) Int. Cl.⁵
C 07 C 233/67

(72) Feltalálók:

COSTELLO Alan Thomas,
JONES John David, Blackley, Manchester (GB)

(73) Szabadalmaz:

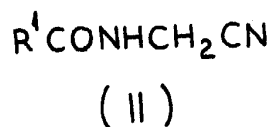
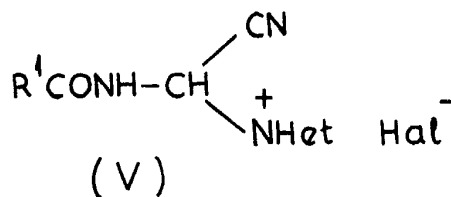
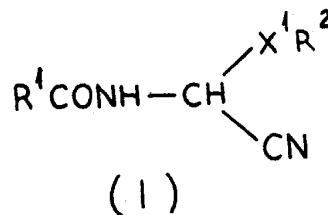
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES Plc.
London (GB)

(54)

Eljárás szubsztituált amidok előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás az (I) általános képletű szubsztituált amidok előállítására – a képletben R^1 monohalogén-fenil-csoportot jelent, X^1 oxigénatomot jelent, és R^2 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent, oly módon, hogy (II) általános képletű N-(ciano-metil)-amidokat – a képletben R^1 jelentése a fenti – különböző oldószerben halogénezőszerekkel, éspedig brómmal, piridinium-perbromiddal és/vagy piridinium-hidrobromid-perbromiddal reagáltatnak, a halogénező reakcióelegyhez a halogénezés során és/vagy után 1 mól reagáló halogénezőszerekre vonatkoztatva 1,3–2,1 mól piridint adnak, majd a kapott (V) általános képletű kvaterner só – a képletben R^1 jelentése a fenti, Hal^- bromidiont jelent és Het piridiniumcsoportot képvisel a R^2X^1H általános képletű reagenssel reagáltatják – a képletben R^2 és X^1 jelentése a fenti.



A leírás terjedelme: 4 oldal, 3 rajz

HU 202 193 B

A találmány tárgya eljárás szubsztituált amidok előállítására. A találmány szerint előállítható vegyületek herbicid, illetve fungicid hatással rendelkeznek.

A 0 059 536 sz. európai szabadalmi leírás többféle eljárást ismertet az (I) általános képletű szubsztituált amidok előállítására – a képletben

R^1 arilcsoportot jelent,

X^1 oxigénatomot vagy kénatomot jelent, és

R^2 adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil- vagy alkilnics csoportot képvisel, vagy

X^1 R^2 a szénatomhoz nitrogénatomon keresztül kapcsolódó, öttagú, nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot, például pirazol- vagy 1,2,4-triazol-csoportot jelent.

Ezek a vegyületek herbicid, illetve fungicid hatással rendelkeznek.

Az idézett szabadalmi leírás szerint az (I) általános képletű vegyületeket többek között az (A) reakcióvázlaton bemutatott eljárással állítják elő – a képletekben R^1 , X^1 és R^2 jelentése a fenti.

Az (A) reakcióvázlaton bemutatott szintézis (i) lépésében az R^1COCl általános képletű savkloridokat ismert módon amino-acetonitrillel reagáltatják, majd a képződött (II) általános képletű vegyületeket a (ii) lépésben jégecetes brómoldattal kezelik. A brómozási reakcióval egyidőben a (II) általános képletű vegyületek cianocsoportja karbamoilcsoportú ($-CONH_2$) hidratálódik, és (III) általános képletű vegyületek képződnek. A (iii) lépésben a (III) általános képletű brómvegyületeket a megfelelő alkoholokkal, tiolokkal vagy öttagú nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületekkel reagáltatják, végül a képződött (IV) általános képletű karbamoilvegyületeket a (iv) lépésben vízelvonószerezssel kezelve (I) általános képletű cianovegyületekké alakítják.

A fent ismertetett szintézis hátránya, hogy a cianocsoport hidratálódásával képződött karbamoilcsoportot utóbb vízelvonással vissza kell alakítani cianocsoportú. További hátrányt jelent, hogy a (II) általános képletű vegyületek brómozásához rendkívül korrozív – ecetsavból, acetyl-bromidból és hidrogén-bromidból álló – reakcióközeget kell használni, és a (III) általános képletű bróm-amidok hozama ingadozó. A 0 144 177 sz. európai szabadalmi leírásban ismertetett módszerrel – amikor a (II) általános képletű vegyületek jégecetes oldatát adják brómhöz – ugyan javítható némileg a hozam, de az eljárás egyéb hátrányai változatlanul fennállnak.

Korábban már megkíséreltek a brómozásra olyan módszert kidolgozni, ahol a reakció során a cianocsoport változatlan marad, és nem képződnek nem kívánt melléktermékek. A 2 146 983 sz. nagy-britanniai szabadalmi leírás szerint a brómozást közömbös oldószerben – elsősorban etil-acetátban – végzik. Ezzel a módszerrel azonban a cianocsoport hidratálódása csak akkor küszöbölhető ki, ha a brómozást híg oldatban hajtják végre. További követelmény, hogy a szintézis (ii) lépésében a brómot és a (iii) lépésben az R^2X^1H általános képletű reagenst (például alkoholt) gyors ütemben kell beadagolni a reakcióelegybe. Ez az eljárás nagyüzemi megvalósítását nehézkessé teszi, és tapasztalataink szerint ilyen körülmények között az (I) általános képletű végtermék hozama előre nem látható módon ingadozik.

Kísérleteink során olyan új eljárást dolgoztunk ki az (I) általános képletű szubsztituált amidok előállítására,

amellyel kiküszöbölhetjük a cianocsoport szintézis közbeni hidratálódását és a korábban ismertetett további műveleti nehézségeket. Így ez az eljárás igen előnyösen alkalmazható az (I) általános képletű vegyületek nagyüzemi szintézisére.

A találmány tárgya tehát eljárás az (I) általános képletű szubsztituált amidok előállítására – a képletben R^1 monohalogén-fenil-csoportot jelent,

X^1 oxigénatomot jelent, és

R^2 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent,

oly módon, hogy a (II) általános képletű N-(ciano-metil)-amidokat – a képletben R^1 jelentése a fenti – közömbös oldószerben halogénezőszerezrel, és pedig brómmal, piridinium-perbromiddal és/vagy piridinium-hidrobromid-perbromiddal reagáltatjuk, a halogénező reakcióelegyhez a halogénezés során és/vagy után 1 mól reagáló halogénezőszerezre vonatkoztatva 1,3–2,1 mól piridint adunk, majd a kapott (V) általános képletű kvaterner só – a képletben R^1 jelentése a fenti, Hal^+ bromidiont jelent és Het piridiniumcsoportot képvisel – R^2X^1H általános képletű reagenssel reagáltatjuk – a képletben R^2 és X^1 jelentése a fenti.

A találmány szerinti eljárás első lépésében halogénezőszerként előnyösen brómot használhatunk. 1 mól (II) általános képletű vegyületre vonatkoztatva 1 mól brómot kell felhasználnunk; főlegre nincs szükség. A „közömbös oldószer” megjelölésen olyan folyadékokat értünk, amelyek a (II) általános képletű ciano-metil-amidokat és a halogénezőszert egyaránt oldják, azonban nem reagálnak a halogénezőszerezrel. Oldószereként például észtereket (így etil-acetátot) vagy acetonitrilt használhatunk. Kiemelkedően előnyös oldószerek bizonyultak a dietilén-glikol-dimetil-éter (diglime). A felhasznált oldószereknek a lehető legnagyobb mértékben vízmenteseknek kell lenniük. Ha a (II) általános képletű vegyületek halogénezéséhez halogénezőszerként brómot használunk, tapasztalataink szerint a reakció kis mennyiségű foszfor-tribromid jelenlétében könnyebben zajlik le. A halogénezést előnyösen $-10^\circ C$ és $50^\circ C$ közötti hőmérsékleten, rendszerint $20-25^\circ C$ -on véghez-
 40 zük.

A halogénezés során és/vagy után a reakcióelegyhez 1 mól reagáló halogénezőszerezre vonatkoztatva 1,3–2,1 mól, előnyösen 2 mól piridint adunk. 1 mól piridin az (V) általános képletű kvaterner só képzésében vesz részt, míg a további piridin-mennyiség a halogénezés során képződő hidrogén-halogenidet közömbösíti. A piridint a halogénezés során és/vagy a halogénezés lezajlása után adjuk a reakcióelegyhez; a (VI) általános képletű halogénezett közbenső termék – a képletben R^1 és Hal jelentése a fenti – elkülönítésére nincs szükség. Előnyösen úgy járunk el, hogy a (VI) általános képletű halogénezett közbenső terméket közvetlenül alakítjuk a megfelelő (V) általános képletű kvaterner sóvá. A halogénezést és a kvaterner só-képzést lényegében egyesíthetjük; előnyösen azonban úgy járunk el, hogy a halogénezést még a piridin beadagolása előtt megindítjuk. Eljárhatunk például úgy, hogy először a szükséges halogénezőszert mennyiségének körülbelül 5–25%-át (például 10%-át) adagoljuk be, és ezzel beindítjuk a halogénezést, majd ezután lényegében párhuzamosan adagoljuk be a halogénezőszert maradékát és a piridint. A piridint és a halogénezőszert célszerűen 2 : 1 mól-arányban adagoljuk be. A bróm beadagolási sebessége rendszerint 0,01 mól/perc, míg a piridin beadagolási
 55 60 65

sebessége rendszerint 0,02 mól/perc lehet. A bróm és a piridin beadagolásának ideje azonos – például 100–100 perc – lehet. Abban az esetben tehát, ha a halogénezést már a piridin beadagolása előtt beindítjuk, a reakcióelegyhez az első néhány percben – például 10 percen át – csak halogénezőszert (például brómot) adunk, ezután – például a következő 90 percben – együtt adagoljuk a halogénezőszert és a piridint, végül a reakció utolsó perceiben – például 10 percen keresztül – csak piridint adagolunk az elegybe. A képződő (V) általános képletű kvaterner só stabil vegyület. Egy előnyös módszer szerint az (V) általános képletű vegyületet az R^2X^1H általános képletű alkohollal végzett reakció előtt elkülönítjük és elválasztjuk a képződött piridin-hidrobromidtól. Az elválasztásra gyakran alkalmazhatunk egyszerű vizet mosást, ugyanis a piridin-hidrobromid oldódik vízben, az (V) általános képletű só azonban nem.

A találmány szerinti eljárás utolsó lépésében az (V) általános képletű kvaterner sókat R^2X^1H általános képletű alkoholokkal reagáltatjuk. A reakciót adott esetben oldószer jelenlétében, adott esetben megnövelt hőmérsékleten végezzük. Az oldószer szerepét a reagens főösszege is betöltheti. A reakció lezajlása után az oldószer és a felszabadult piridint vizes kioldással távolíthatjuk el; a lénységben tisztá (I) általános képletű termék oldhatatlan anyagként marad vissza. Eljárhatunk úgy is, hogy a reakcióelegyet vizes nátrium-klorid oldat és megfelelő oldószer (például etil-acetát) keverékébe öntjük, az oldószeres fázist elválasztjuk, és a kapott oldatból például az oldószer ledesztillálásával elkülönítjük a terméket.

A találmány szerinti eljárást különösen előnyösen alkalmazhatják a (VII) képletű 4-klór-N-(1-ciano-1-etoxi)-metil-benzamid és a megfelelő 4-bróm-vegyület előállítására. Mindkét vegyület értékes herbicid és fungicid hatással rendelkezik.

A találmány szerinti eljárás előnyei az ismert módszerekhez viszonyítva a következők:

- a halogén beadagolási sebessége nem döntő jelentőségű tényező, és nem kell híg oldatokat használni ahhoz, hogy megakadályozzuk a (II) általános képletű kiindulási anyag cianocsoportjának hidratálódását;
- a halogénezési és az azzal részben vagy teljesen egyesített kvaterner só-képzési reakció egyszerűen szabályozható anélkül, hogy a reakció hőmérsékletének szabályozására szükség lenne; a reakció alig exoterm, és az elegy hőmérséklete könnyen tartható a korábban megadott előnyös értékek között;
- a kvaterner só-képzési műveletben kapott reakcióközeg nem tartalmaz hidrogén-halogenidet, és további kezelés nélkül újrafelhasználásra visszavezethető a folyamatba;
- az (I) általános képletű végterméket állandó és jó hozammal kapjuk.

A felsorolt előnyök következtében a találmány szerinti eljárás különösen előnyösen alkalmazható az (I) általános képletű vegyületek nagyüzemi szintézisére.

A találmány szerinti eljárást az oltalmi kör korlátozása nélkül az alábbi példákban részletesen ismertetjük.

1. példa

4-Klór-N-(1-ciano-1-etoxi)-metil-benzamid előállítása

(a) lépés: Brómozás

Keverővel, adagoló tölcserrel, hőmérővel és légfűtővel felszerelt, 2 liter űrtartalmú, négygyakú gömb-

lombikba 1000 ml dietilén-glikol-dimetil-étert (víztartalom: 0,2%) mérünk be.

Az oldószerhez szobahőmérsékleten, keverés közben 250 g (1,285 mól) 4-klór-N-(ciano-metil)-benzamidot adunk, és az elegyet a szilárd anyag teljes mértékű feloldása végett 5 percig keverjük. A kapott oldatot sós jégfürdőn 0–5 °C-ra hűtjük, 2 ml foszfor-tribromidot adunk hozzá, majd az elegybe 40 perc alatt 205,7 g (1,285 mól) brómot csepegtetünk. Eközben a reakcióelegy hőmérsékletét 3–5 °C-on tartjuk. A kapott elegyet további 5 percig keverjük; ekkor az elegy hőmérséklete 2 °C-ra csökken.

(b) lépés: Semlegesítés és a bázis hidrobromidjának eltávolítása

Az (a) lépésben kapott reakcióelegybe keverés és sós jéges hűtés közben, 20 perc alatt 204 g (2,58 mól) piridint csepegtetünk. Eközben az elegy hőmérsékletét 9 ± 3 °C-on tartjuk. A kapott, folyadékfázisból és sárga szilárd anyagból álló elegyet további 2 órán át 5–10 °C-on keverjük, majd a dietilén-glikol-dimetil-étert szűrővel eltávolítjuk. A kapott szilárd anyagot visszatöltjük a lombikba, 800 ml hideg vizet adunk hozzá, és 10 percig szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet ismét szűrjük, és még kétszer 75–75 ml hideg vízzel mossuk a szilárd anyagot. A mosófolyadékokat leöntjük, és a szilárd anyagot szivattással a lehető legnagyobb mértékben vízmentesítjük. A víz maradványának kiszorítása végett a szilárd anyagot ötször 150 ml acetonnal mossuk, végül csökkentett nyomáson 45 °C-on szárítjuk. 228 g piridinium-sót kapunk.

(c) lépés: Etoxilézés

Keverővel, hőmérővel és visszafolyató hűtővel felszerelt, 1 liter űrtartalmú, négygyakú gömb-lombikba 300 ml abszolút etanolt mérünk be, és keverés közben, szobahőmérsékleten hozzáadjuk a (b) lépés szerint kapott 228 g piridinium-sót. Az elegyet forrásig melegítjük, és a só teljes mértékű feloldódását követő 5 percig visszafolyatás közben forraljuk. Ezután az etanolos oldatot 15 perc alatt, vékony sugárban 150 ml hideg víz és 10 ml 10%-os diszpergálószer-oldat (például Dispersol OG; poligliceril-ricinoleát) gyorsan kevert elegyébe öntjük.

További 30 perces keverés után a kivált szilárd anyagot kiszűrjük, vízzel mossuk, szivattással a lehető legnagyobb mértékig szárítjuk, majd csökkentett nyomáson, 50 °C-on állandó súlyig szárítjuk. 159 g cím szerinti terméket kapunk.

2. példa

4-Klór-N-(1-ciano-1-etoxi)-metil-benzamid előállítása

Az 1. példa (a) és (b) lépésében leírtak szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy 6000 ml dietilén-glikol-dimetil-étert, 1167 g 4-klór-N-(ciano-metil)-benzamidot, néhány csepp foszfor-tribromidot, 306 ml brómot és 972 ml piridint használunk.

A (b) lépésben kapott mustárszínű piridinium-sóhoz közvetlenül a képződési elegyben 2000 ml abszolút etanolt adunk, a sárga szuszpenziót nitrogén atmoszférában keverjük, majd 90 °C-ra melegítjük. Vöröses oldat képződik. A szilárd anyag teljes mértékű feloldódása után az elegyet 30 percig hűlni hagyjuk, majd 4400 ml teltett vizes nátrium-klorid oldatot és 6600 ml etil-acetátot adunk hozzá. Az elegyet keverjük, majd állni

hagyjuk. Az elegy két sötétzsinű fázisra válik szét. A szerves fázist elválasztjuk, az etanol eltávolítása végett kétszer 2300 ml vizes nátrium-klorid oldattal mosuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. 963 g (67%) barna, szilárd nyerstermékét kapunk. A nyerstermék 2,5 ml/g széntetrakloridból átkristályosítjuk. 618 g (43%) 102–106 °C-on olvadó drapp, szilárd anyagot kapunk. További átkristályosítás után 112–114 °C-on olvadó, vékonyrétegkromatográfiás vizsgálat szerint egységes anyagot kapunk, ami infravörös spektrum alapján a cím szerinti termék. Az első átkristályosításkor kapott anyagból további terméket különíthetünk el.

3. példa

Ebben a példában a kvaterner piridinium-só előállításának más módszerét ismertetjük. A reakció során a brómot és a piridint egyszerre adagoljuk be. A reakciót a (B) reakcióvázlaton szemléltetjük.

Az eljáráshoz a következő anyagokat használjuk fel: 194,5 g (1,0 mól) N-(ciano-metil)-4-klór-benzamid, 160 g (1,0 mól) bróm, 158 g (2,0 mól) piridin, 2 g foszfor-tribromid és 700 g dietilén-glikol-dimetil-éter.

Az N-(ciano-metil)-4-klór-benzamidot 20–25 °C-on feloldjuk a dietilén-glikol-dimetil-éterben, és az oldathoz hozzáadjuk a foszfor-tribromidot.

A brómot 0,01 mól/perc sebességgel adagoljuk be. A bróm beadagolása összesen 100 percet igényel. A piridint 0,02 mól/perc sebességgel adagoljuk be. A piridin beadagolása összesen 100 percet igényel. A bróm 10%-át a piridin beadagolásának megkezdése előtt adjuk a reakcióelegyhez. A reagensk együttes adagolásának idején az elegy hőmérsékletét külső vizes-jeges hűtéssel 20–25 °C-on tartjuk. A kivált szilárd anyagot leszűrjük, acetonnal mossuk és szárítjuk. 467,7 g terméket kapunk.

A kvaterner sóval együtt levált piridinium-bromidot vízzel kimossuk. A kvaterner piridinium-sót leszűrjük, acetonnal mossuk és szárítjuk. 303 g terméket kapunk.

4. példa

Ebben a példában a kvaterner piridinium-só előállításának olyan módszerét ismertetjük, amikor brómozó-szerként piridinium-hidrobromid-perbromidot használunk. A reakciót a (C) reakcióvázlaton szemléltetjük.

(a) lépés: Brómozás

35 g dietilén-glikol-dimetil-éterben 20 °C-on 9,7 g (0,05 mól) N-(ciano-metil)-4-klór-benzamidot oldunk. Az oldathoz körülbelül 5 perc alatt 16,0 g (0,05 mól) piridinium-hidrobromid-perbromidot adunk; eközben az elegy hőmérsékletét jeges-vizes hűtéssel körülbelül 20 °C-on tartjuk.

(b) lépés: Kvaterner só képzése

Az (a) lépésben kapott reakcióelegyhez körülbelül 5 perc alatt 7,9 g (0,10 mól) piridint adunk; eközben az elegy hőmérsékletét jeges-vizes hűtéssel 20–25 °C-on tartjuk.

A kivált szilárd anyagot leszűrjük, az együtt levált piridinium-bromidot vízzel kimossuk, majd a szilárd anyagot acetonnal mossuk, végül szárítjuk. 13,3 g kvaterner piridinium-sót kapunk.

5. példa

Ebben a példában olyan eljárást ismertetünk a kvaterner piridinium-só előállítására, amelyben brómozó-szerként bróm és piridin-perbromid elegyét használjuk. A reakciót a (D) reakcióvázlaton szemléltetjük.

(a) lépés: Brómozás

35 g dietilén-glikol-dimetil-éterben 20 °C-on 9,7 g (0,05 mól) N-(ciano-metil)-4-klór-benzamidot oldunk, az oldathoz a brómozási reakció beindítása végett 0,1 g foszfor-tribromidot és 1,0 g (0,006 mól) brómot adunk, majd az elegyhez körülbelül 5 perc alatt 10,5 g (0,044 mól) piridin-perbromidot adunk. Eközben a reakcióelegy hőmérsékletét jeges-vizes hűtéssel 20 °C körüli értéken tartjuk.

(b) lépés: Kvaterner só képzése

Az (a) lépésben kapott reakcióelegyhez körülbelül 5 perc alatt 3,95 g (0,05 mól) piridint adunk. Eközben az elegy hőmérsékletét jeges vizes hűtéssel 20–25 °C-on tartjuk.

A kivált szilárd anyagot leszűrjük, az együtt levált piridinium-bromidot vízzel kimossuk, majd a szilárd maradékot acetonnal mossuk, végül szárítjuk. 14,3 g kvaterner piridinium-sót kapunk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

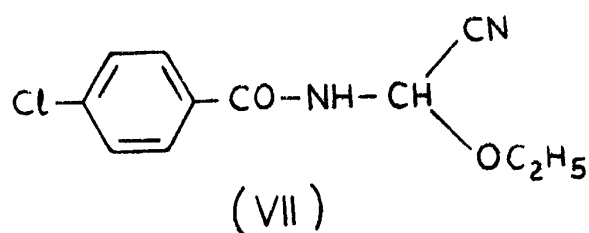
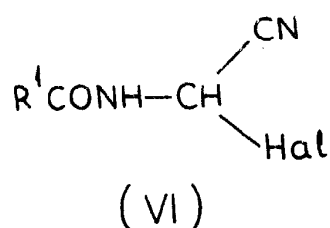
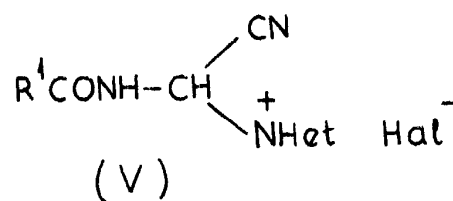
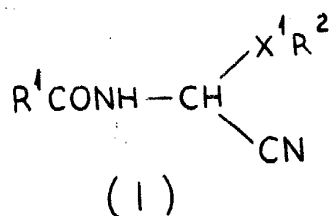
1. Eljárás (I) általános képletű szubsztituált amidok előállítására – a képletben
 R^1 monohalogén-fenil-csoportot jelent,
 X^1 oxigénatomot jelent, és
 R^2 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent –,
 azzal jellemezve, hogy (II) általános képletű N-(ciano-metil)-amidokat – a képletben R^1 jelentése a tárgyi kör szerinti – közömbös oldószerben halogénezőszerezrel, és – pedig brómmal, piridinium-perbromiddal és/vagy piridinium-hidrobromid-perbromiddal reagáltatunk, a halogénező reakcióelegyhez a halogénezés során és/vagy után 1 mól reagáló halogénezőszerezre vonatkoztatva 1,3–2,1 mól piridint adunk, majd a kapott (V) általános képletű kvaterner sót – a képletben R^1 jelentése a tárgyi kör szerinti, Hal^1 bromidiont jelent és Het piridiniumcsoportot képvisel – R^2X^1H általános képletű reagenssel reagáltatjuk – a képletben R^2 és X^1 jelentése a tárgyi kör szerinti.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy 1 mól (II) általános képletű vegyületre vonatkoztatva 1 mól halogénezőszerezert, és 1 mól halogénezőszerezre vonatkoztatva 2 mól piridint használunk.

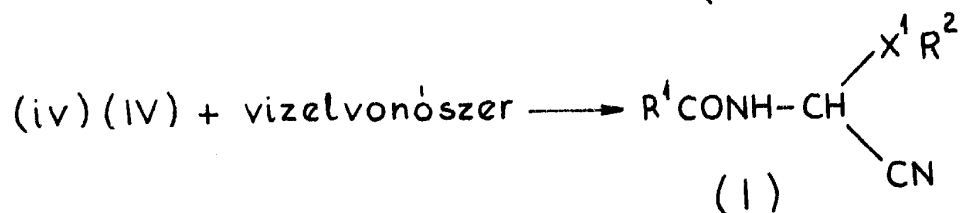
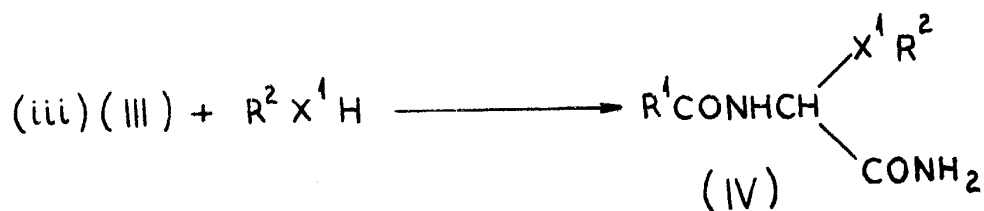
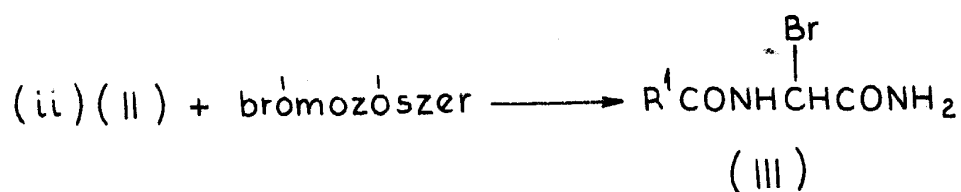
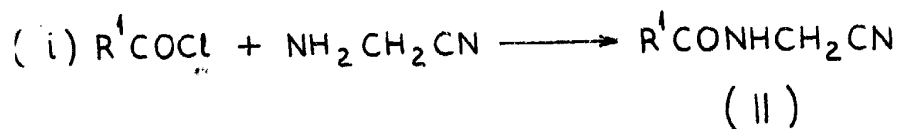
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy közömbös oldószerként etil-acetátot, acetonitrilt vagy dietilén-glikol-dimetil-étert használunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (II) általános képletű kiindulási anyaghoz néhány percig a halogénezőszerezert adagoljuk és így megindítjuk a halogénezést, majd a halogénezőszerez maradványát és a piridint egymással párhuzamosan adjuk a reakcióelegyhez, végül a halogénezőszerez önálló beadagolásával azonos időtartamig csak piridint adunk a reakcióelegyhez.

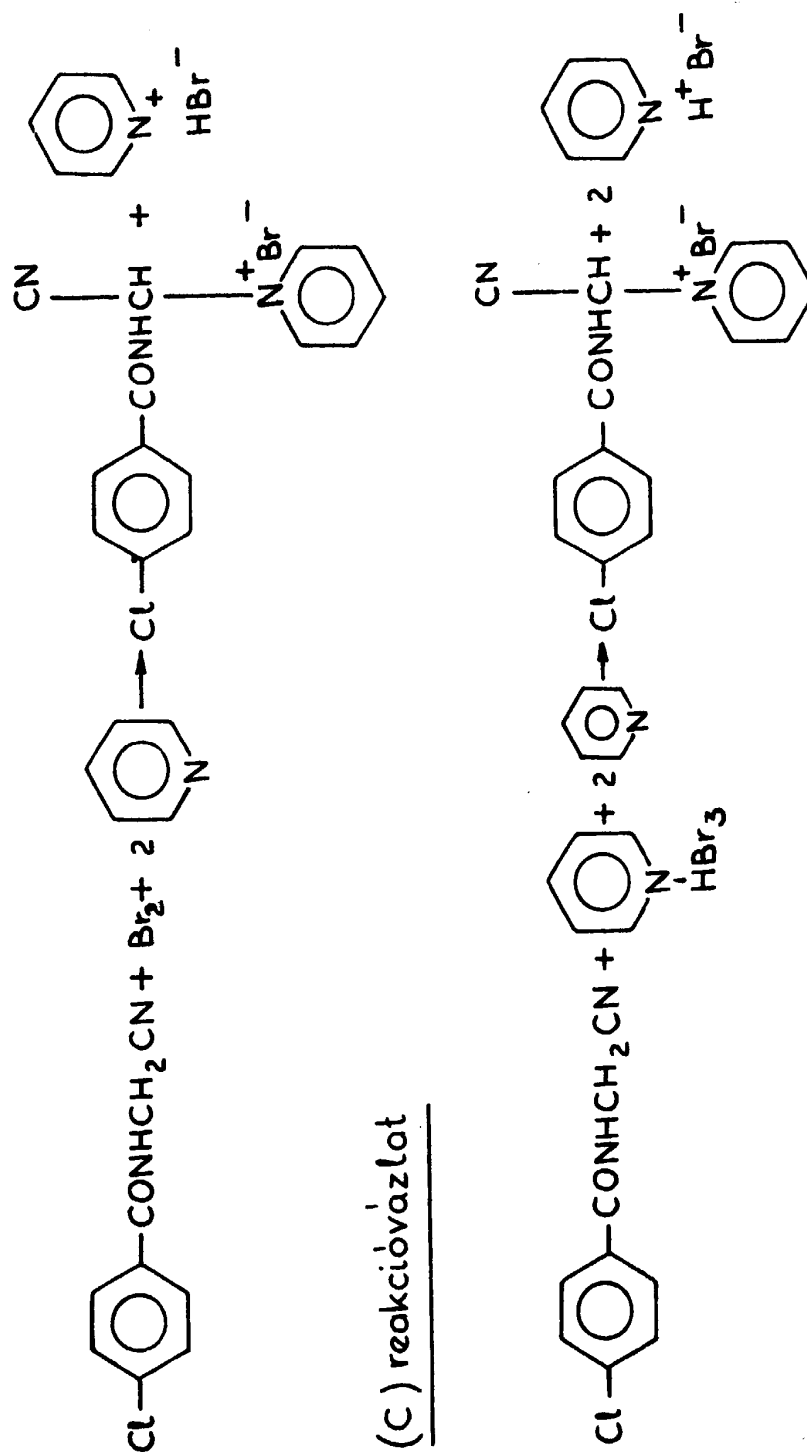
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (V) általános képletű kvaterner sót elkülönítjük, majd oldószer jelenlétében reagáltatjuk R^2X^1H általános képletű reagenssel.



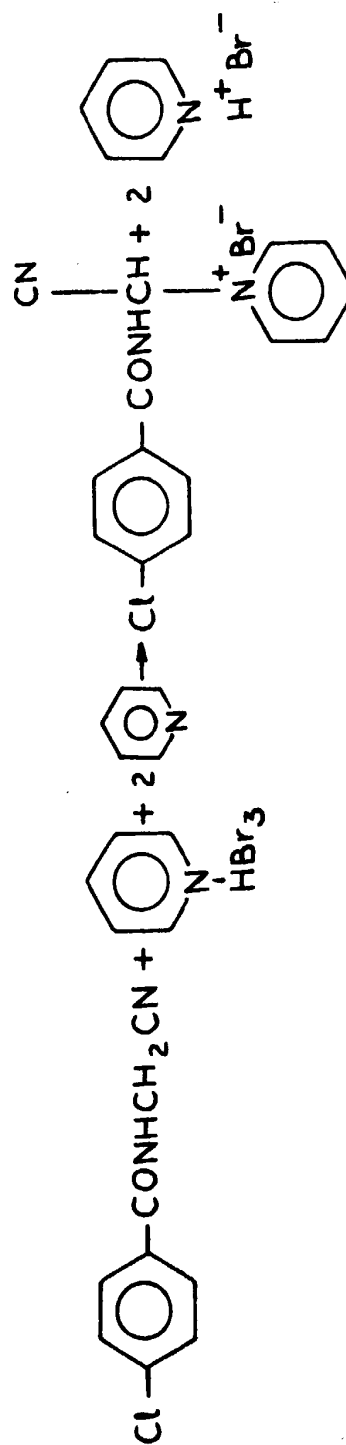
(A) reakcióvázlat



(B) reakcióvázlat



(C) reakcióvázlat



(D) reakcióvázlat

