

(19) C2 (11) 72537 (13) UA

(98) а/с 3, м. Київ, 03037

(85) 2002-03-10

(74) Петров Андрій Володимирович, (UA)

(45) [2005-03-15]

(43) [2002-05-15]

(24) 2005-03-15

(22) 2000-08-08

(12) null

(21) 2002031930

(46) 2005-03-15

(86) 2000-08-08 PCT/EP00/07710

(30) 09/371,181 1999-08-10 US

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ АЦИЛОВАНОЇ ЦИКЛІЧНОЇ 1,3-ДИКАРБОНІЛЬНОЇ СПОЛУКИ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АЦИЛИРОВАННОГО ЦИКЛИЧЕСКОГО 1,3-ДИКАРБОНИЛЬНОГО СОЕДИНЕНИЯ A METHOD FOR THE PREPARATION OF ACYLATED CYCLIC 1,3-DICARBONYL COMPOUND

(56) EP 0306996, A1, 15.03.1989 2

(71)

(72) US Коппола Кевін US Коппола Кевін US Коппола Кевін

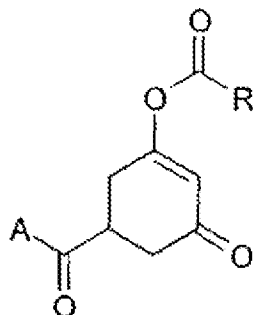
(73) CH СІНГЕНТА ПАТИСИПЕЙШОНС АГ CH СІНГЕНТА ПАТИСИПЕЙШОНС АГ CH SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

В заявке описан способ получения ацилированных 1,3-дикарбонильных соединений перегруппировкой соответствующих сложных энольных эфиров в среде растворителя в присутствии азиды щелочного металла и в присутствии основы. Описано также получение соответствующих таутомерных форм ацилированных 1,3-дикарбонильных соединений.

У заявці описано спосіб одержання ацилованих 1,3-дикарбонільних сполук перегрупуванням відповідних складних енольних ефірів у середовищі розчинника в присутності азиду лужного металу та в присутності основи. Описано також одержання відповідних таутомерних форм ацилованих 1,3-дикарбонільних сполук.

The present invention relates to a process for preparing acylated 1,3-dicarbonyl compounds by rearrangement of corresponding enol esters. The invention also relates to the preparation of the corresponding tautomer compounds of the acylated 1,3-dicarbonyl compounds.

1. Спосіб одержання ацилованої циклічної 1,3-дикарбонільної сполуки або її таутомерів, який включає стадію перегрупування відповідного складного енольного ефіру, причому це перегрупування проводять у середовищі розчинника в присутності азиду лужного металу та в присутності основи.
2. Спосіб за п. 1, у якому перегрупування проводять у присутності або
 - (а) каталітично ефективної кількості азиду лужного металу і основи, взятої в молярному надлишку стосовно складного енольного ефіру, або
 - (б) стехеометричної кількості стосовно складного енольного ефіру азиду лужного металу і каталітично ефективної кількості міжфазного каталізатора.
3. Спосіб за п. 1, у якому енольний ефір являє собою сполуку формули



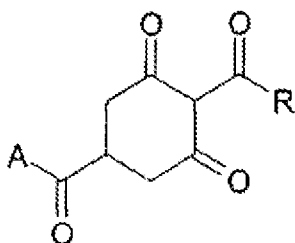
а також його солі і таутомери, де

R означає C₁-C₁₀алкілну, C₃-C₆циклоалкілну або фенільну групу, у якій фенільне кільце не заміщене або заміщене однією-трьма групами, вибраними з ряду, що включає атом галогену, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄галоалкіл, нітро- і ціаногрупи;

A означає радикал -OR₂, -SR₂ або -NR₃R₄;

R₂, R₃ і R₄ кожен незалежно один від одного означає водневий атом, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆галоалкіл, C₂-C₁₀алкоксиалкіл, C₂-C₁₀алкілтіоалкіл; C₃-C₆алкеніл, не заміщений або заміщений атомом галогену, C₁-C₄алкокси або C₁-C₄алкілтіо; C₃-C₆алкініл; феніл, C₆-C₂₀алкіларил або C₆-C₂₀аралкіл, де фенільне кільце не заміщене або заміщене однією-трьма групами, вибраними з ряду, який включає атом галогену, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄галоалкіл, нітро- і ціаногрупи; або R₃ і R₄ разом із азотним атомом, з яким вони зв'язані, утворюють 5- або 6-членну гетероциклічну кільцеву систему, яка може містити в кільці додатковий атом кисню або сірки.

4. Спосіб за п. 1, у якому одержувані ациловані циклічні 1,3-дикарбонільні сполуки являють собою сполуки формули



а також їхні солі і таутомери, де замісники A та R мають такі ж самі значення, як і зазначені вище.

5. Спосіб за п. 1, у якому азид лужного металу являє собою азид натрію.
6. Спосіб за п. 1, у якому основа являє собою триетиламін.
7. Спосіб за п. 1, у якому розчинник являє собою толуол.

Даний винахід стосується способу одержання ацилованих 1,3-дикарбонільних сполук перегрупуванням відповідних складних енольних ефірів. Винахід стосується також одержання відповідних таутомерних форм ацилованих 1,3-дикарбонільних сполук.

Перегрупування деяких складних енольних ефірів, у результаті якого утворюються ациловані 1,3-дикарбонільні сполуки, описано в патентній і журнальній літературі, де наведено деякі типи каталізаторів, які спрощують проведення реакції перегрупування. Деякі з описаних каталізаторів являють собою двомолярний хлорид алюмінію, 4-диметиламінопіридин, похідні амінопіридинів, похідні N-алкілімідазолів, плавлений ацетат натрію, кислоти Льюїса і джерела ціаніду [див. патент US 4695673, наведені й обговорювані в ньому посилання].

Було встановлено, що для сприяння процесу перегрупування складних енольних ефірів у відповідну ациловану 1,3-дикарбонільну сполуку і/або відповідні таутомерні форми ацилованої 1,3-дикарбонільної сполуки (надалі посилання на ациловані "1,3-дикарбонільні сполуки" або інші аналогічні ключові терміни, такі, як "похідні циклогександіону" і т.д., у всіх випадках, якщо не зазначено іншого, варто розглядати як таке, що охоплює таутомерні форми, коли це доречно) можна застосовувати азидний каталізатор/реагент. Самі ациловані 1,3-дикарбонільні сполуки, одержувані описаним нижче способом, можна використовувати як агрохімікати (наприклад, як пестициди, зокрема гербіциди, і т.д.) або можна використовувати як проміжні продукти при одержанні ефективних агрохімікатів. Перед раніше використовуваними каталізаторами застосовувана за даним винаходом система азидний каталізатор/реагент має переваги. Каталізатори, такі як диметиламінопіридин, необхідно виділяти. Ціанідні каталізатори та реагенти утворюють ціанід водню, який забруднює технологічні матеріали. Перевага запропонованих за даним винаходом азидних каталізаторів і реагентів полягає в тому, що при підкисленні вони утворюють гідрозойну кислоту, яка розкладається до азоту. Здійснення даного винаходу дозволяє усунути потребу в дорогих деякою мірою виділенні каталізатора/реагента і системах обробки відходів, з якими дотепер було пов'язане одержання ацилованих 1,3-дикарбонільних сполук.

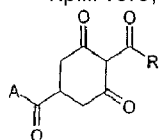
Одним із об'єктів даного винаходу є спосіб одержання ацилованих циклічних 1,3-дикарбонільних сполук або їхніх таутомерів, який включає стадію перегрупування відповідного складного енольного ефіру, на якій це перегрупування проводять у присутності азиду лужного металу. Ациловані циклічні 1,3-дикарбонільні сполуки являють собою 1,3-циклогександіони, заміщені в 2-му положенні циклогексанового кільця ацильним радикалом. Енольними складно ефірними сполуками, які служать вихідними матеріалами для здійснення запропонованого способу, є О-ациленольні ефіри 1,3-циклогександіонів.

Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб, у якому перегрупування проводять у присутності або

(а) каталітично ефективної кількості азиду лужного металу і молярного надлишку (щодо складного енольного ефіру) основи, або

(б) стехеометричної кількості (щодо складного енольного ефіру) азиду лужного металу і каталітично ефективної кількості міжфазного каталізатора.

Крім того, об'єктом даного винаходу є спосіб одержання сполук формули I:



(I)

і їхніх таутомерів, у якій

R означає C_1 - C_{10} алкілну, C_3 - C_6 циклоалкілну або фенільну групу, у якій фенільне кільце не заміщене або заміщене однією-трьома групами, вибраними з ряду, що включає атом галогену, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галоалкіл, нітро- і ціаногрупи;

A означає радикал $-OR_2$, $-SR_2$ або $-NR_3R_4$;

R_2 , R_3 і R_4 кожен незалежно один від одного означає водневий атом, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галоалкіл, C_2 - C_{10} алкоксиалкіл, C_2 - C_{10} алкілтіоалкіл; C_3 - C_6 алкеніл, не заміщений або заміщений атомом галогену, C_1 - C_4 алкокси або C_1 - C_4 алкілтію; C_3 - C_6 алкініл; феніл, C_6 - C_{20} алкіларил або C_6 - C_{20} аралкіл, де фенільне кільце не заміщене або заміщене однією-трьома групами, вибраними з ряду, що включає атом галогену, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галоалкіл, нітро- і ціаногрупи; або

R_3 і R_4 разом із азотним атомом, з яким вони зв'язані, утворюють 5- або 6-членну гетероциклічну кільцеву систему, яка може містити в кільці додатковий атом кисню або сірки; і їхніх солей, який включає стадію перегрупування відповідного складного енольного ефіру, на якій перегрупування проводять у присутності азиду лужного металу.

У вищенаведених визначеннях значень алкільні радикали включають як прямоланцюжкові, так і розгалужені радикали, наприклад метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, а також усі стереоізмери радикалів з іще більшим вуглецевим числом. Алкеніли й алкініли також включають прямоланцюжкові й розгалужені радикали, наприклад вініл, аліл, металіл, бутеніл, метилбутеніл і диметилбутеніл, етиніл, пропініл, бутиніл, метилбутиніл і диметилбутиніл, а також усі стереоізмери радикалів з іще більшим вуглецевим числом.

Поняттям "циклоалкіл" позначають групу, яка охоплює циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

Поняттям "арил" позначають або негетероароматичну кільцеву систему, або гетероароматичну кільцеву систему. Під "алкіларилом" мають на увазі арильну групу, заміщену однією або декількома алкільними групами. Під "аралкілом" мають на увазі алкільну групу, заміщену однією або декількома арильними групами.

Атомом галогену позначають атом фтору, хлору, бромов або йоду.

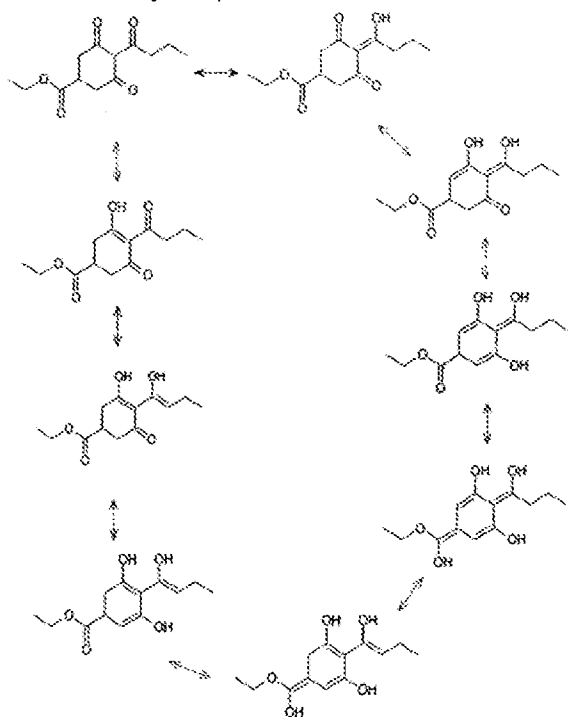
5- або 6-членні гетероциклічні кільцеві системи $-NR_3R_4$, які можуть містити в кільці додатковий атом кисню або сірки, охоплюють ароматичні та неароматичні кільцеві системи, що включають, наприклад, пірол,

піролідин, піридин, піперидин, морфолін і тіо-морфолін. Ці кільця можуть бути також заміщені, наприклад, однією-трьома групами, вибраними з ряду, який включає атом галогену, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄галоалкіл, нітро- і ціаногрупи.

Циклогександіонові похідні формули I мають хороші гербіцидні властивості й властивості регулювання росту рослин.

Таутомерією є різновид ізомерії, у якому в результаті міграції водневого атома утворюються дві або більша кількість структур, названих таутомерами. Циклогександіонові похідні формули I можна отримати в різних таутомерних формах. Так, наприклад, метил-4-пропаноїл-3,5-циклогександіон-1-карбоксилат може бути отриманий у таутомерній формі, у вигляді метил-4-(пропіл-1-гідроксиметиліден)-3,5-циклогександіон-1-карбоксилату, так само як і в інших таутомерних формах (див., наприклад, наведену нижче схему таутомерії).

Схема таутомерії



Використовувані при здійсненні запропонованого способу одержання циклогександіонів формули I азиди лужних металів включають, наприклад, азид літію, азид натрію, азид калію та азид цезію. Азид лужного металу може виконувати функцію або тільки каталізатора, або, крім того, основного реагента. Коли азид лужного металу виконує функцію каталізатора, необхідно використовувати додатковий основний реагент. Азид лужного металу можна також застосовувати в таких кількостях, яких досить для додаткового виконання ним функцій основного реагента в цьому способі. У будь-якому випадку для підвищення реакційної здатності азида лужного металу як каталізатора/основи можна використовувати міжфазний каталізатор. Слід вважати, що у певних умовах може відбуватися катіонообмін, унаслідок чого фактичним каталітичним або азидним компонентом як реагентом, що сприяє протіканню реакції перегрупування, служить азид з іншим протикатіоном.

Обсяг представленого в даному описі винаходу не слід вважати обмеженим якими-небудь конкретними положеннями хімічної теорії, зв'язаними з комплексоутворенням, приведенням до рівноваги, взаємодією або кислотно-основною хімією компонентів, використовуваних для одержання кінцевого продукту.

Прийнятні міжфазні каталізатори, які можна застосовувати при здійсненні запропонованого способу, включають комплексоутворювачі, які солубілізують катіони в неполярних розчинниках (наприклад, краун-ефіри, такі як 18-краун-6). Міжфазні каталізатори можна застосовувати для підвищення швидкості реакції перегрупування або для зменшення яким-небудь іншим чином наданої енергії або кількості реагентів, необхідної для доведення реакції до її завершення. Те, який міжфазний каталізатор застосовують, зазвичай залежить від аналізу витрат/вигод для даних обставин і цільових, планованих параметрів технологічного процесу (наприклад, систем розчинників, температури, тривалості реакції і т.д.).

Бажана кількість азида лужного металу, використовуваного у функції каталізатора у процесі, знаходиться в інтервалі від приблизно 5 до 20 мольних % у перерахуванні на складний енольний ефір. Однак азид лужного металу можна застосовувати й у більшій кількості, зокрема коли азид виконує функцію основного реагента.

Спосіб перегрупування за даним винаходом можна здійснювати в середовищі системи розчинників. Придатними розчинниками для перегрупування відповідного складного енольного ефіру в циклогексан-діоні формули I є, наприклад, толуол, ДМФ, ацетон, ацетонітрил та інші аналогічні розчинювальні системи. У залежності від того, розширити, включивши в неї інші звичайні розчинники.

Прийнятними основами, які можна використовувати в процесі, є органічні основи. Бажані органічні основи включають алкіламіни, такі як триалкіламіни або інші функціонально еквівалентні основи. У відповідних умовах може, наприклад, виникнути необхідність використовувати у функції такого основного реагента або іншого аналогічного основного реагента аміак або гідроксид амонію. До бажаних триалкіламінів належать три(нижчий алкіл)аміни, відповідно три(нижч.)алкіламіни, що містять від 1 до 6, у бажаному варіанті від 1 до 4 вуглецевих

атомів на алкільну групу. Особливо бажаним аміном використовують міжфазний каталізатор чи ні, діапазон розчинювальної системи можна є триетиламін. Крім того, важливо відзначити, що у функції придатних основних реагентів можуть бути використані також азиди лужних металів або інші солі.

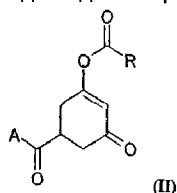
Основу застосовують у кількості від приблизно 1 до приблизно 4 моль на моль - складного енольного ефіру, у бажаному варіанті від 1 до 2 моль на моль складного енольного ефіру.

Температуру, при якій проводять процес, зазвичай деякою мірою обмежує використовувана розчинювальна система, якщо тільки перегрупування не проводять в умовах підвищеного тиску. Зазвичай прийнятні для перегрупування температурні умови складають від приблизно 20 до приблизно 75°C. У залежності від використовуваних каталізаторів і планованих технологічних параметрів тривалість реакції може бути невеликою (тобто порядку хвилин) або може бути значною (порядку днів). Час реакції в періодичному процесі, який проводиться при кімнатній температурі, як правило становить від 1 до 24 год. Для запобігання ефектам небажаних побічних реакцій і розкладанню реагентів або каталізатора можуть бути бажаними менша тривалість реакції і знижена реакційна температура.

Вихід продукту в процесі можна підвищити дотриманням практично безводних умов, які дозволяють уникнути омилення складного енольного ефіру. У бажаному варіанті перегрупування складного енольного ефіру проводять у відсутності води. Під "практично безводними умовами" мають на увазі умови, достатні для реакції перегрупування складного енольного ефіру до відповідного циклогександіону формули 1 без небажаного зниження ефективності процесу, одночасно приймаючи до уваги витрати і вигоди, пов'язані з одержанням відповідних реагентів і з конструкцією реактора.

Циклічні енольні складноефірні вихідні матеріали, які можна використовувати при виконанні винаходу, включають ті, які описано в US 4693745 і 4695673, і які у повному обсязі включено в даний опис як посилання. Ці енольні складноефірні вихідні матеріали можуть бути приготовлені відомими методами або їх можна отримати будь-яким іншим шляхом з використанням звичайних знань із хімії і відповідних технічно доступних основних вихідних матеріалів [наприклад, метилацетоацетата; див. роботу Yoshimoto та ін. CHEMTECH (1989), 19(7), с 431-4] [див. US 4693745 і 4695673]. Азиди лужних металів як каталізатори/реагенти, основні реагенти і міжфазні каталізатори технічно доступні, можуть бути приготовлені відомими методами або їх можна отримати яким-небудь іншим шляхом з використанням звичайних знань із хімії. Так, наприклад, азид натрію являє собою технічно доступний азидний каталізатор/реагент. Аналогічним чином технічно доступним міжфазним каталізатором є 18-краун-6.

Бажані енольні складноефірні вихідні матеріали, використовувані при виконанні даного винаходу, відповідають формулі II:

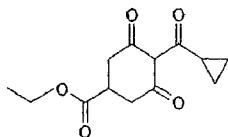


у якій змінні фрагменти мають такі ж самі значення, як і зазначені вище в описові формули I. Також придатними вихідними матеріалами є солі, стереоізомери і таутомери сполук формули II. Солі сполук формули II можна отримати обробкою сполук формули II відповідною основою. Бажаними з прийнятних для одержання таких солей основами є гідроксиди лужних металів, гідроксиди лужноземельних металів, гідроксиди заліза, міді, нікелю й цинку, а також аміак, четвертинні C1-C4 алкіламонієві та C1-C4 гідроксіалкіламонієві основи.

Деякі конкретні відмітні ознаки даного винаходу додатково ілюструють наступні приклади, які наведено не з метою обмеження його обсягу. В усіх випадках, якщо не зазначено іншого, в описові та формулі винаходу температуру наведено в градусах за Цельсієм.

Приклад 1

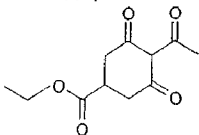
Одержання етил-2-циклопропаноїл-1,3-циклогександіон-5-карбоксилату



25г (0,1моля) відповідного О-ациленольного ефіру (може бути отриманий О-ацилуванням етил-1,3-циклогександіон-5-карбоксилату циклопропаноїлхлоридом), 13,4г (0,13моля) триетиламіну, 2г (0,02моля) диметилформаміду, 3,5г (0,04моля) толуолу і 0,65г (0,01моля) азиду натрію завантажують у 200-мілілітрову круглодонну колбу. Цю колбу обладнують зворотним холодильником із водним охолодженням і мішалкою. Колбу витримують на масляній бані при 55°C протягом 3год. Продукт перегрупування екстрагують у вигляді солі ТЕА з наступним підкисленням соляною кислотою в присутності толуолу. Продукт/толуольну фазу розділяють і випарюванням видаляють розчинник з одержанням у вигляді сирової олії 17,6г етил-2-циклопропаноїл-1,3-циклогександіон-5-карбоксилату (вихід сирового продукту у вигляді в'язкої олії: 70%).

Приклад 2

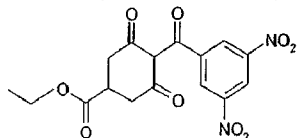
Одержання етил-2-ацето-1,3-циклогександіон-5-карбоксилату



У круглодонну колбу завантажують 15г (0,066моля) відповідного О-ациленольного ефіру (може бути отриманий ацилуванням етилциклогексан-1,3-діон-5-карбоксилату ацетилхлоридом). Цю колбу обладнують мішалкою і у неї додають 0,52г (0,008моля) азиду натрію, 1,6г ДМФ, 2,8г толуолу і 10,7г (0,105моля) ТЕА. Колбу витримують на масляній бані при 45°C, і внаслідок екзотермічності реакції температура підвищується до 60°C. Суміш охолоджують до 30°C і витримують протягом 1 год. без нагрівання за рахунок тепла, що підводиться ззовні. Реакційну суміш вводять у 100мл води, водну фазу відокремлюють і змішують з 20мл толуолу. Потім розчин підкислюють HCl до pH<2. Толуольну фазу відокремлюють, а водну кислоту піддають зворотній екстракції дихлорметаном. У роторному випарнику з об'єднаних екстрактів видаляють розчинник із одержанням у вигляді в'язкої сирової олії 9,6г етил-2-ацето-1,3-циклогександіон-5-карбоксилату (вихід продукту: 64%).

Приклад 3

Одержання етил-2-(3,5-динітробензоїл)-1,3-циклогександіон-5-карбоксилату



У круглодонну колбу завантажують 15г (0,0396моля) відповідного О-ациленольного ефіру (може бути отриманий ацилуванням етилциклогексан-1,3-діон-5-карбоксилату 3,5-динітробензоїлхлоридом). Цю колбу обладнують мішалкою і у неї додають 0,26г (0,004моля) азиду натрію, 1г ДМФ, 5г толуолу і 4,2г (0,041моля) ТЕА. Колбу витримують на масляній бані при 45°C. За зникненням вихідного матеріалу стежать за допомогою ГХ. Після завершення реакції в реакційну суміш додають 48,6мл води і 7г толуолу з наступним охолодженням до <10°C. Після розділення органічну фазу однократно екстрагують 8мл води. Об'єднані водні екстракти двічі піддають зворотній екстракції 2 порціями по 5,4г толуолу, після чого перший водний/органічний розчин спочатку підкислюють аналогічно до прикладу 2. Продукт, який включає органічні фази, поєднують і промивають бікарбонатом натрію. Органічний розчинник видаляють у роторному випарнику з одержанням у вигляді в'язкої сирової олії 9,6г етил-2-(3,5-динітробензоїл)-1,3-циклогександіон-5-карбоксилату (вихід продукту: 64%).

Синтетичні перетворення, описані у вищенаведених прикладах, здійснювали в безводних або практично безводних умовах. Виходом сирового продукту в цих прикладах позначено кількість виділеного матеріалу в порівнянні з теоретичною кількістю, якої можна було б досягти з використанням вихідного енольного складного ефіру. ДМФ означає диметилформамід. 18-крон-6 означає 1,4,7,10,13,16-гексаоксаціклооктадекан. ТЕА означає триетиламін.

Таким чином, очевидно, що виконання даного винаходу значно спрощує протікання процесу одержання циклічних 1,3-дикарбонільних сполук. Це досягається застосуванням системи азидний каталізатор/реагент у процесі перегрупування відповідних складних енольних ефірів. Використання азидного каталізатора/реагента спрощує обробку й очищення матеріалів відходів, які утворюються під час процесу. Виконання даного винаходу дозволяє уникнути витрат і утворення токсичних продуктів, зв'язаних з використанням каталізаторів/реагентів ціанідного типу. У наведені пропорції, методи і матеріали можна вносити зміни, не виходячи при цьому з обсягу винаходу, який визначено наступною формулою винаходу.