

(19) **KG** (11) **241** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)⁶ C07D 295/18; C07C 231/12, 233/11

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

(21) 950199.1

(22) 09.02.1995

(31) 92111746.1

(31) 10.07.1992

(32) EP (DE et al)

(46) 30.09.1998, Бюл. №3, 1998

(86) PCT/EP 93/01803 (08.07.1993)

(71)(73) Шелл Интернэшнл Рисерч Маатсхаппий Б.В. (NL)

(72) Юрген Куртце, Бодо Хэртель (DE)

(56) EP, заявка 0120321, C07D 295/18, 1984

EP, заявка 0219756, C07D 295/18, 1987

EP, заявка 0294907, C07D 295/18, 1988

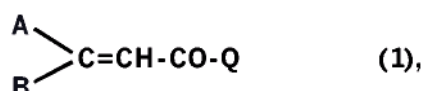
EP, заявка 0329256, C07D 295/18, 1989

EP, патент 0343743, C07D 295/18, 1989

(54) Способ получения амидов 3,3-диарилакриловой кислоты

(57) Данное изобретение касается способа получения амидов 3,3-диарил-акриловой кислоты общей формулы (1), в которой А, В и Q - такие, как определено в описании, путем конденсации соединения формулы (2) с соединением формулы $\text{CH}_3\text{-CO-Q}$, в которой Q имеет приведенное выше значение, в растворителе в присутствии гидроокиси щелочного металла, отличающийся тем, что растворитель выбирается из углеводов, циклических углеводов или их смесей.

Изобретение относится к химической промышленности, в частности к производству фунгицидов, а именно к новому способу получения амидов 3,3-диарилакриловой кислоты общей формулы 1



где А означает 3,4-диметоксифенил, 3-этокси-4-метоксифенил, 3-хлор-4-метоксифенил, 3-бром-4-метоксифенил, 3-метил-4-метилфенил, 3-этил-4-метоксифенил, 3-пропил-4-метоксифенил, 3,4-диметилфенил, 3-амино-4-метоксифенил, 3,5-дихлор-4-аминофенил или 3-метокси-4-метилфенил;

В означает 4-хлорфенил или 4-(4-хлорфенокси)фенил;

Q означает морфолиногруппу.

Соединения формулы 1 являются фунгицидно-активными и, в частности, полезными в борьбе с фитопатогенными грибами, особенно с плазмопарой, живущей на винограднике (*Plasmopara viticola*) и возбудителями заболевания фитофторой (*Phytophthora infes*). В этом отношении наиболее предпочтительными соединениями формулы 1 являются те соединения, в которых А представляет 3,4-диметоксифенил, 3-этокси-4-метоксифенил, 3-хлор-4-метоксифенил, 3-бром-4-метоксифенил, 3-метил-4-метоксифенил, 3-этил-4-метоксифенил, 3-пропил-4-метоксифенил, 3,4-диметил фенил, 3-амино-4-метоксифенил, 3,5-дихлор-4-аминофенил или 3-метокси-4-метилфенилгруппу и, из них, наиболее предпочтительно, 3,4-диметоксифенил, и В представляет 4-хлорфенил или 4-(4-хлорфенокси)фенил. Предпочтительно, чтобы Q представлял морфолиногруппу. Особенно предпочтительными соединениями общей формулы 1 являются морфолид(3-(4-хлорфенил)-3-(3,4-диметоксифенил)акриловой кислоты и морфолид 3-[4-(4-хлорфенокси)фенил]-3-(3,4-диметоксифенил) акриловой кислоты.

Соединения общей формулы 1, равно как способы их получения, описаны в Европейских патентных заявках EP №120 321 и EP №219 756.

Наиболее эффективный способ получения соединений общей формулы 1 раскрыт в Европейской патентной заявке EP № 294 907. В этой заявке описана конденсация замещенного бензофенона и соответствующего ацетамида в присутствии сильного основания такого, как трет-бутилат калия, гидроокись или карбонат щелочного металла, трет-бутиллития. Однако, эти способы позволяют получить целевой продукт с выходом менее 50 %, из-за разложения исходных материалов и/или конечного продукта под действием основания. Кроме того, иногда образуются промежуточные продукты, подвергающиеся превращению на второй стадии.

Европейская патентная заявка EP № 329 256 показывает, что выход в приведенной выше реакции конденсации значительно улучшается при использовании в качестве основания третичного алкоголята натрия. Такие алкогольаты легко взаимодействуют с водой, образующейся в процессе реакции, давая соответствующий спирт и гидроокись натрия. Эта гидроокись, вместе со спиртом, в свою очередь расщепляет чувствительные к основаниям реагенты, особенно ацетамид, или желаемый продукт, часто в значительной степени, и снижает, таким образом, выход. Чтобы избежать это, используют значительный избыток, обычно 3-х кратный или даже больший, реагирующего ацетамида. Однако, использование дорогостоящего третичного алкогольата натрия, который получают взаимодействием натрия или гидрида натрия и третичного спирта в относительно опасной реакции, и использование больших количеств ацетамида, все же оставляют возможность дальнейшего усовершенствования реакции.

В Европейской патентной заявке EP № 343 743 предложено подавлять реакцию расщепления ацетамидных соединений путем добавления к реакционной смеси моноалкил карбоната щелочного металла, что снижает, таким образом, необходимость использования в избытке ацетамидного реагента только до небольшого избытка, и увеличивает чистоту продукта почти до 100 %.

Однако существует необходимость усовершенствования синтеза соединений общей формулы 1, поскольку основание, используемое в способе согласно Европейской патентной заявке EP № 343 743 является дорогостоящим в плане обеспечения безопасности измерений, производимых во время получения третичных спиртов, кроме того, добавляемый моноалкил карбонат щелочного металла увеличивает стоимость реакции.

Задачей настоящей заявки является получение соединений формулы 1 с высоким выходом и высокой степенью чистоты.

Поставленная задача решается способом, который включает конденсацию соединения общей формулы 2



в которой А и В имеют значения, указанные выше, с соединением общей формулы 3



в которой Q имеет приведенное выше значение, в растворителе в присутствии гидроокиси щелочного металла, причем в качестве растворителя выбирают углеводороды, циклические углеводороды или их смесь.

Использование коммерчески доступной гидроокиси натрия позволяет избежать возможный риск при приготовлении упомянутых выше третичных алкоколятов щелочного металла.

Подходящими углеводородами и циклическими углеводородами для данного способа являются углеводороды или циклические углеводороды, содержащие от 5 до 16 атомов углерода, особенно углеводороды или циклические углеводороды, содержащие от 6 до 12 углеродных атомов или их смеси. Предпочтительно, углеводород или циклический углеводород содержит от 7 до 8 углеродных атомов, и наиболее предпочтительно углеводород является н-гептаном или н-октаном. Подходящими углеводородами являются также углеводородные фракции перегонки с определенными пределами температуры кипения. Подходящим циклическим углеводородом является циклогексан.

Способ по изобретению удобно осуществлять в присутствии гидроокиси натрия или калия, предпочтительно гидроокиси натрия. Гидроокись щелочного металла удобно использовать в виде порошка. Можно также исходить из водного раствора гидроокиси натрия совместно с органическим растворителем, дающим азеотроп с водой, из этого водного раствора вода удаляется в виде азеотропа. Подходящим является количество гидроокиси щелочного металла в пределах от 0.1 до 3 эквивалентов в расчете на исходный бензофенон, предпочтительно между 0.7 и 1.8 эквивалентами.

Способ согласно данному изобретению удобно выполнять при температуре от комнатной до температуры кипения реакционной смеси. Предпочтительно, реакционная температура находится между 80 и 160°C, наиболее предпочтительно между 100 и 150°C. Реакционное время обычно составляет 1 -48 ч, в зависимости от температуры реакции.

Согласно данному изобретению количество ацетамида в реакции составляет между 1 и 6 эквивалентами в расчете на исходное бензофеноновое соединение, предпочтительно между 1.5 и 5, наиболее желательно между 2.0 и 4.

Подходящий объем растворителя находится между одной четвертой от объема исходных продуктов до 100-кратного объема исходных продуктов, хотя большее или меньшее количество также возможно.

В предпочтительном варианте выполнения способа, вода, которая образуется во время реакции, удаляется из реакционной смеси в виде азеотропа. В случае очень высокой температуры кипения углеводородов или циклических углеводородов вода может быть удалена проведением реакции при пониженном давлении.

В тех случаях, когда выгодно получать раствор конечного продукта в ароматическом соединении (для дальнейшей обработки и/или переработки), желательно добавлять определенное количество этого ароматического соединения к реакционной смеси. Перегонка углеводорода или циклического углеводорода дает целевой продукт в ароматическом соединении. Поэтому, другой аспект способа по изобретению составляет добавление ароматического соединения к реакционной смеси, соответственно до 60 % об./об. в отношении объема углеводородного растворителя, желательно до 40 % об./об., наиболее предпочтительно до 20 % об./об. Подходящими ароматическими соединениями являются толуол, ксилол, мезитилен и их смеси, являющиеся коммерчески доступными смесями ароматических соединений.

Соединения формулы 2 и формулы 3 являются либо известными соединениями,

либо могут быть получены из известных соединений по известным методикам.

Способ данного изобретения иллюстрируется следующими примерами, которые не ограничивают ее объем.

Пример 1.

Морфолид 3-(4-хлорфенил)-3-(3,4-диметоксифенил)-акриловой кислоты

4-Хлор-3', 4'-диметоксибензофенон (27.67 г; 0.1 моля), ацетилморфолид (38.75 г; 0.3 моля) и гидроокись натрия (4.00 г; 0.1 моля) в н-октане (80 мл) нагревают до кипения с обратным холодильником при перемешивании в течение 10 ч. В дальнейшем, часть растворителя (65 мл) удаляют перегонкой, добавляют толуол (160 мл), смесь нагревают до 80°C и образующийся раствор дважды промывают водой (100 мл каждая порция). Органический слой отделяют, высушивают и дополняют до 500 мл. Содержание морфолида 3-(4-хлорофенил)-3-(3,4-диметоксифенил)-акриловой кислоты в неочищенном продукте определено аналитически и составляет 12.77 г. Дополнительно найдено содержание исходного материала (кетона) (16.92 г; 61.3 %). Выход: 85 % (в расчете на превращенный материал).

Пример 2.

Морфолид 3-(4-хлорфенил)-3-(3,4-диметоксифенил)-акриловой кислоты

4-Хлор-3', 4'-диметоксибензофенон (27.67 г; 0.1 моля), ацетилморфолид (38.75 г; 0.3 моля) и гидроокись натрия (4.00 г; 0.1 моля) в смеси н-октана (40 мл) и мезитилена (40 мл) нагревают до кипения с обратным холодильником при перемешивании в течение 10 ч. Конденсат, полученный при нагревании до кипения, пропускают через колонку, заполненную молекулярными ситами (4А; 10 г). В дальнейшем, часть растворителя (20 мл) удаляют на ротормном испарителе, оставшуюся смесь разбавляют до 100 мл толуолом, нагревают до 80°C и дважды промывают водой (100 мл каждая порция). Органический слой отделяют и высушивают путем азеотропной перегонки части растворителя (50 мл) на ротормном испарителе. Медленно добавляют при перемешивании петролейный эфир (100 мл; т.кип. 58 - 63°C) и смесь перемешивают еще один час при комнатной температуре. Кристаллы собирают вакуумной фильтрацией, промывают смесью толуол/петролейный эфир (1 : 3; 100 мл) и высушивают. Выход 28.2 г (72.7 %). Чистота: 98.4 %. Т.пл.: 128 - 147°C. Маточный раствор содержит дополнительно 2.31 г соединения, таким образом, общий выход очищенного соединения составляет 77.5 %.

Пример 3.

Морфолид 3-(4-хлорфенил)-3-(3,4-диметоксифенил)-акриловой кислоты

4-Хлор-3', 4'-диметоксибензофенон (27.67 г; 0.1 моля), ацетилморфолид (38.75 г; 0.3 моля) и гидроокись натрия (4.00 г; 0.1 моля) в н-октане нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 10 ч. Конденсат, полученный при нагревании до кипения, пропускают через колонку, заполненную молекулярными ситами (4А; 10 г; могут быть заменены смесью безводного сульфата натрия и морского песка). В дальнейшем, н-октан (30 мл) отгоняют и добавляют толуол (150 мл). Смесь нагревают до 80°C и дважды экстрагируют водой (100 мл каждая порция). Органический слой отделяют, и высушивают азеотропной перегонкой части растворителя (70 мл). Раствор поддерживают при 40°C и добавляют в течение 15 мин при перемешивании петролейный эфир (100 мл; т.кип. 58 - 63°C), смесь охлаждают до комнатной температуры и дополнительно перемешивают еще один час. Кристаллы собирают фильтрацией при пониженном давлении, промывают смесью толуол/петролейный эфир (1 : 3; 100 мл) и высушивают. Выход: 30.35 г (78.2 %). Чистота: 100 %. Т.пл.: 137 - 154°C. Маточный раствор дополнительно содержит 1.35 г соединения, таким образом, общий выход очищенного соединения составляет 81.7 % от теоретического.

Пример 4.

Морфолид 3-(4-хлорфенил)-3-(3,4-диметоксифенил)акриловой кислоты

4-Хлор-3', 4'-диметоксибензофенон (276.7 г; 1 моль), N-ацетилморфолин (387.6 г; 3

моля) и порошкообразную гидроокись натрия (40.0 г; 1 моль) в н-октане (600 мл) нагревают до кипения с обратным холодильником при перемешивании в течение 10 ч при внутренней температуре ректификационной колонки 127°C. Конденсат, полученный при нагревании до кипения, (3 л/ч) пропускают через колонку, заполненную молекулярными ситами (4А, 150 г). В дальнейшем, н-октан (450 мл) отгоняют и добавляют толуол (1 л). Смесь нагревают до 80°C и однократно экстрагируют 500 мл воды и дважды 250 мл воды. Органический слой отделяют, и высушивают азеотропной перегонкой части растворителя (125 мл) при пониженном давлении. После охлаждения до комнатной температуры уже начинается кристаллизация. Продолжая перемешивание, добавляют в течение 30 мин 750 мл петролейного эфира (т.кип. 58 - 63°C). После выдерживания в течение ночи, кристаллы собирают фильтрацией при пониженном давлении, промывают смесью толуол/петролейный эфир (1:3; 400 мл) и высушивают. Выход: 268 г (69.1 %). Т.пл.: 140 - 152°C. Продукт имеет 98.1 % чистоты и содержит 0.9 % исходного кетона. Маточный раствор содержит дополнительно 25.2 г названного в заглавии соединения и 42.2 г исходного кетона. Промывные воды содержат 207 г - 1.6 моля N-ацетилморфолина.

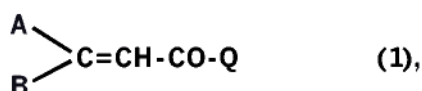
Пример 5.

Морфолид 3-(4-хлорфенил)-3-(3,4-диметоксифенил)-акриловой кислоты

4-Хлор-3', 4'-диметоксибензофенон (6.92 г; 25 ммоль), ацетилморфолид (11.3 г; 87.5 ммоль) и гидроокись натрия (1.65 г; 25 ммоль; чистота (85 %)) в циклогексане (40 мл) нагревают до кипения с обратным холодильником при перемешивании в течение 24 ч. Конденсат, полученный при нагревании до температуры кипения, пропускают через колонку, заполненную молекулярными ситами (4А; 10 г). Циклогексан удаляют используя роторный испаритель, добавляют толуол (50 мл), смесь нагревают до 80°C и экстрагируют водой (40 мл каждая порция) дважды. Органический слой отделяют, и высушивают азеотропной перегонкой части растворителя (27 мл) на роторном испарителе. Медленно добавляют петролейный эфир (40 мл; т.кип. 58 - 63°C), после чего кристаллизуется морфолид 3-(4-хлорфенил)-3-(3,4-диметоксифенил)-акриловой кислоты. Через 1 ч осадок собирают фильтрацией при пониженном давлении, промывают смесью толуол/петролейный эфир (1 : 3; 20 мл) и высушивают. Выход: 7.6 г (78.48% от теоретического) Чистота: 97.2 %. Т.пл.: 139 - 157°C. Маточный раствор содержит дополнительно 0.25 г соединения, таким образом, общий выход чистого соединения составляет 78.8 % от теоретического.

Формула изобретения

1. Способ получения амидов 3,3-диарилакриловой кислоты общей формулы 1



где А является 3,4-диметоксифенилом, 3-этокси-4-метоксифенилом, 3-хлор-4-метоксифенилом, 3-бром-метоксифенилом, 3-метил-4-метил фенилом, 3-этил-4-метоксифенилом, 3-пропил-4-метоксифенилом, 3,4-диметил фенилом, 3-амино-4-метоксифенилом, 3,5-дихлор-4-аминофенилом или 3-метокси-4-метилфенилом; В является 4-хлорфенилом или 4-(4-хлорфенокси) фенилом; Q является морфолиногруппой; путем конденсации соединения формулы 2



в которой А и В имеют вышеуказанные значения, с соединением формулы 3



в которой Q также определен выше, в растворителе в присутствии гидроокиси щелочного металла, отличающийся тем, что растворитель выбирают из алканов, циклоалканов или их смеси.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что алкан или циклоалкан содержит 5-16 атомов углерода.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что алкан или циклоалкан содержит 6-12 атомов углерода.

4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что алкан или циклоалкан содержит 7-8 атомов углерода.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что алкан представляет собой н-гептан или н-октан.

6. Способ по пп. 1-5, отличающийся тем, что гидроокись щелочного металла представляет собой КОН или NaOH.

7. Способ по пп. 1-6, отличающийся тем, что вода из реакционной смеси удаляется азеотропно.

8. Способ по пп. 1-7, отличающийся тем, что в реакционную смесь добавляют ароматическое соединение.

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что реакцию конденсации проводят при температуре от комнатной до температуры кипения реакционной смеси.

Составитель описания
Ответственный за выпуск

Солобаева Э.А.
Арипов С.К.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03