



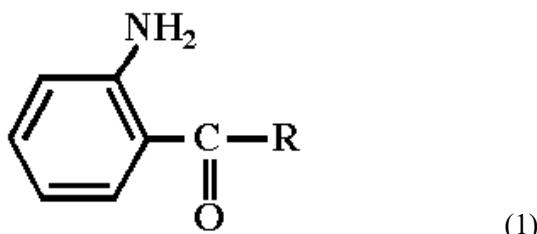
ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики

(21) 940229.1
(22) 30.11.1994
(31) 08/159.984, 08/175.823
(32) 30.11.1993; 30.12.1993
(33) US
(46) 30.09.2000, Бюл. №3
(71)(73) Американ Цианамид Компани (US)
(72) Кеваско Альберт Энтони (US)
(56) US 4160784, 1979;
SU 574924 A, 1988;
SU 795455 A, 1981;
US 5009699 A, 1991;
US 3711549 A, 1973

(54) Способ получения циклоалкил- или галогеналкил-о-аминофенилкетонов (варианты)

(57) Способ получения о-аминофенилкетонов формулы 1, где R обозначает C₃-C₆-циклоалкил или C₁-C₆ галогеналкил:



и способ получения соединения формулы 1 о-аминофенилциклогексилкетона путем дегидрогалогенирования 1-(о-аминофенил)-4-галоген-1-бутанола в присутствии основания и катализатора межфазного переноса. 3 с. и 13 з.п. ф-лы, 2 табл., 5 пр.

Циклоалкил или галогеналкил о-аминофенилкетоны используются в качестве исходных продуктов при производстве гербицидных сульфамоильных производных мочевины.

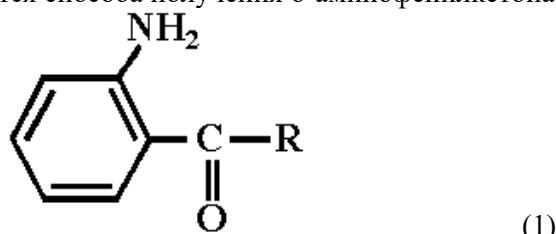
Получение производных о-аминофенилкетонов описано в патенте US 4160784. В указанном патенте дается описание способа получения обширного спектра ароматических и неароматических, замещенных и незамещенных о-аминофенилкетонов.

Однако во многих случаях образование нежелательных побочных продуктов может приводить к пониженным выходам и громоздким методам выделения продукта.

Соединение о-аминофенилциклогексилпропилкетон, в частности, используется для получения производных 1-(о-циклогексилпропилкарбонил) фенилсульфамоилмочевины, которые являются высокоэффективными, безопасными при этом для окружающей среды гербицидами для злаков. В известных методах получения о-аминофенилциклогексилпропилкетона, таких, которые описаны в патентах US 4160784 и 50096600, в качестве исходного материала используется циклогексилпропилнитрил. Однако, циклогексилпропилнитрил не является коммерчески легкодоступным, тогда как 4-хлорбутиронитрил является коммерчески доступным. Тем не менее, отсутствует эффективный способ, позволяющий получать о-аминофенилциклогексилпропилкетон из 4-галогенациклического предшественника, 1-(о-аминофенил)-4-галоген-1-бутанона.

Объектом изобретения является способ получения циклоалкил или галогеналкил о-аминофенилкетонов, который позволяет значительно снизить образование побочных продуктов и увеличить выход целевого продукта, а также эффективный способ получения о-аминофенилциклогексанона путем дегидрогалогенирования 1-(о-аминофенил)-4-галоген-1-бутанона.

Изобретение касается способа получения о-аминофенилкетона формулы 1:



где R обозначает C₃-C₆-циклоалкил или C₁-C₆-галогеналкил, из анилина с использованием нитрила, тригалогенида бора, и кислоты Льюиса, в растворителе, который включает следующие стадии: взаимодействие нитрила формулы 2



где R указан выше, с тригалогенидом бора присутствии растворителя с получением донорного комплекса 1:1:

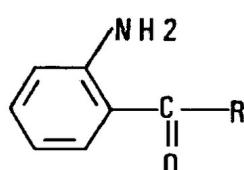
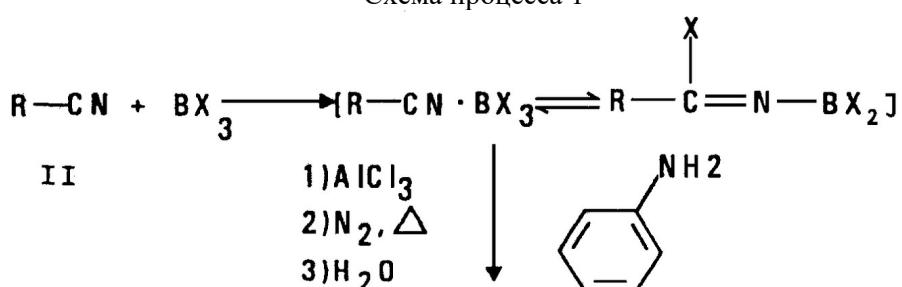
взаимодействие комплекса с анилином в присутствии кислоты Льюиса с получением реакционной смеси:

барботирование инертного газа, такого как азот, через реакционную смесь при повышенной температуре в течение 1-24 ч.

гашение барботированной реакционной смеси водой с получением продукта формулы 1.

Способ показан на схеме процесса 1, где R обозначает $C_3\text{-}C_6$ -циклоалкил или $C_1\text{-}C_6$ -галогеналкил и X обозначает хлор или бром.

Схема процесса 1



1

телей. Оказалось, что начальное образование донорного комплекса 1:1 нитрила и тригалогенида бора с последующим прибавлением анилина и кислоты Льюиса позволяет избежать образования нежелательных побочных продуктов, которые связывают анилиновый исходный продукт и делают его неспособным к образованию продукта реакции. Введение азотного барботирования для облегчения удаления гидрохлоридного продукта повышает затем выход продукта и чистоту путем уменьшения или устранения кислотно-катализируемой побочной реакции. Обнаружено, что в промышленном масштабе внешнее давление является существенным для эффективного удаления побочного газообразного хлористого водорода, и, таким образом, предотвращения побочных реакций и разложения реагентов.

Растворители, подходящие для использования в процессе по изобретению, являются органическими растворителями такими, как галогенированные углеводороды, например, метиленхлорид, дихлорэтан, дихлорпропан и тому подобное; ароматические углеводороды такие, как толуол, ксилол, бензол и тому подобное; галогенированные ароматические соединения такие, как хлорбензол дихлорбензол и тому подобное. Предпочтительными растворителями являются дихлорэтан, дихлорпропан и толуол, а более предпочтительным растворителем является дихлорэтан.

Предпочтительной кислотой Льюиса для использования по способу изобретения является алюминийхлорид.

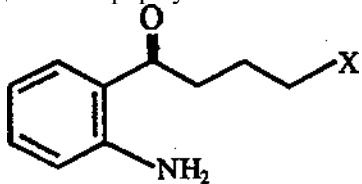
Насыщение азотом ускоряет удаление газообразного хлористого водорода и помогает направить реакцию к завершению.

Это ускорение и применение инертного газа такого, как азот, являются существенными для повышения выхода продукта и улучшения его качества. Время реакции при барботировании азотом может колебаться от около 1 до 24 часов, предпочтительно около 8-16 часов, и, более предпочтительно, около 12 часов.

Скорость реакции возрастает при возрастании температуры, однако повышенная температура также увеличивает разложение реагентов и другие нежелательные побочные реакции. Повышенная температура, подходящая для периода времени барботирования азотом составляет около 30-150°C, предпочтительно около 80-110°C.

Хотя подходящими являются стехиометрические соотношения реагентов, предпочтительное соотношение нитрила формулы 2 к одному мольному эквиваленту анилина составляет около 1-2 молей и, более предпочтительно, около 1.3-1.5 молей.

Изобретение далее касается способа получения о-аминофенилциклогексилкетона, который включает взаимодействие соединения формулы 1'



(1')

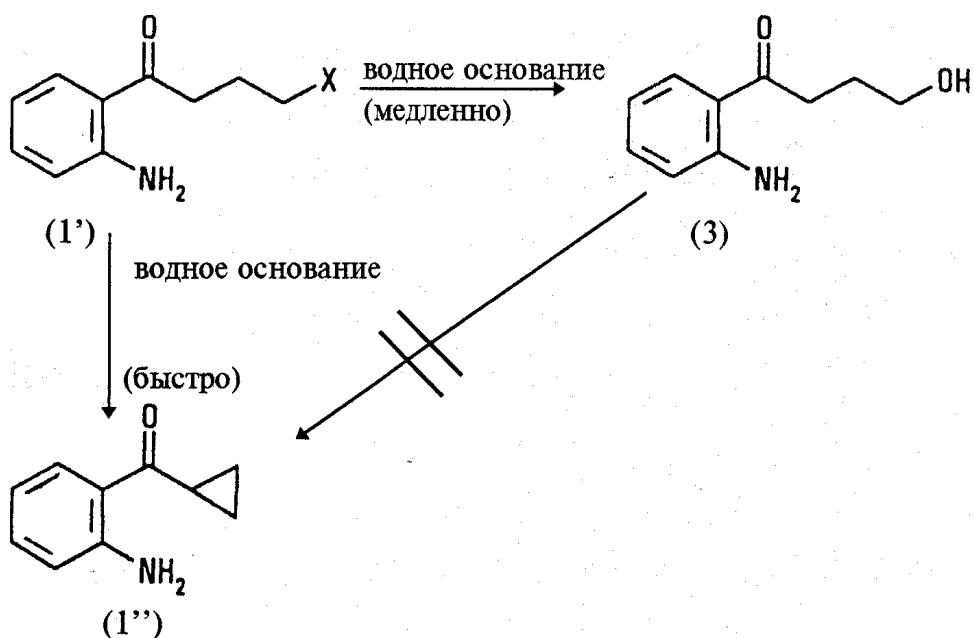
где X обозначает хлор или бром с, по крайней мере, одним мольным эквивалентом водного основания в присутствии катализатора межфазного переноса и необязательно в присутствии органического растворителя..

О-аминофенилциклогексилкетон может быть получен с минимальным образованием побочных продуктов путем дегидрогалогенирования 1-(о-аминофенил)-4-галоген-1-бутанона с использованием, по крайней мере, одного мольного эквивалента, предпочтительно 1.1-3.0 мольных эквивалентов, водного основания в присутствии катализатора переноса и необязательно в присутствии органического растворителя.

Хотя известно, что дегидрогалогенирование γ -галогеналкилкетона с использованием водного основания приводит к образованию соответствующего циклического кетона, например, как описано в *Organic Synthesis, Coll. Vol. 4, pp. 597-600 (1963)*, при осуществлении этих способов на 4-галогенбутановых соединениях формулы 1, где X обозначает хлор или бром, реакция протекает медленно, а главным продуктом является, в основном, 4-гидрокси аналог формулы 3.

Было обнаружено, что, когда в реакционной смеси присутствует катализатор межфазного переноса (КМП), скорость реакции значительно повышается, а главным продуктом является желаемый циклогексилкетон формулы 1''. Реакция представлена в схеме процесса 2.

Схема процесса 2



Катализаторы межфазного переноса, подходящие для использования в способе по изобретению, являются хорошо известными специалистам такие как, четвертичные соли аммония, например, триалкиламмониевые соли или тетраалкиламмониевые соли, предпочтительно три- или тетрабутиламмоний галогениды. Эффективное количество катализатора может колебаться в области 0.001-0.50 мольных эквивалентов.

Водные основания, подходящие для получения о-аминофенилциклогексилкетона по способу, включают гидроксиды, карбонаты или бикарбонаты натрия и калия или их смеси при концентрации водного раствора от около 15 до 50 % по весу в количестве, достаточном для обеспечения, по крайней мере, одного мольного эквивалента, предпочтительно около 1.1-3.0 мольных эквивалентов, и, более предпочтительно, около 1.5-2.5 мольных эквивалентов.

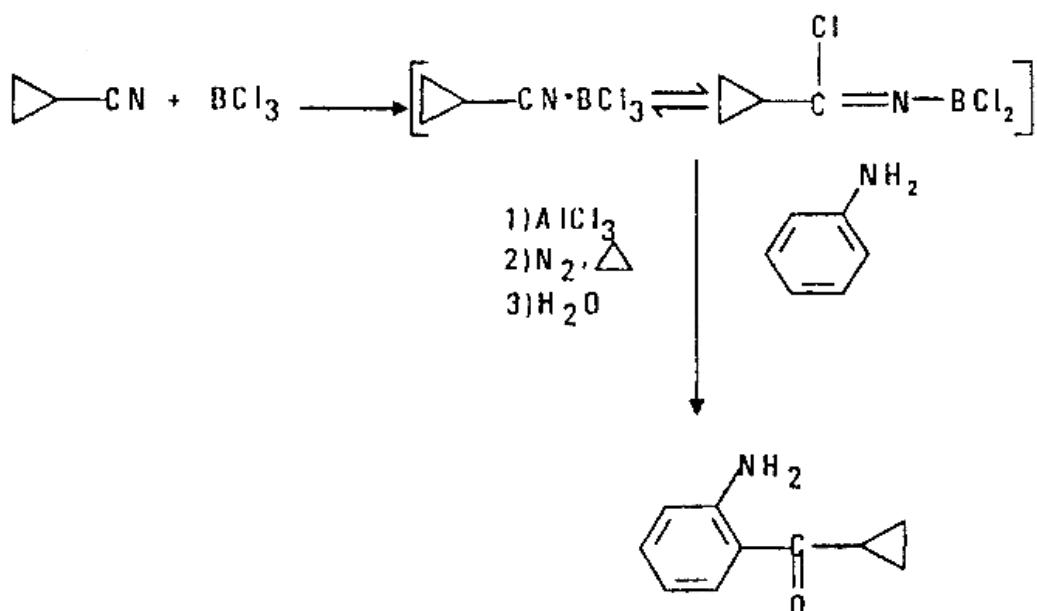
Органический растворитель может быть инертным водонерастворимым растворителем или смесями растворителей, такими как галогенированные углеводороды, алкильные или ароматические простые эфиры, ароматические углеводороды, галогенированные ароматические углеводороды и тому подобное, предпочтительно, галогенированные углеводороды, такие как метилендихлорид, этилендихлорид, пропилендихлорид и тому подобное.

В соответствии со способом по изобретению 4-галогенбутановое соединение формулы 1', необязательно растворенное в органическом растворителе или смеси растворителей, смешивают с, по крайней мере, одним мольным эквивалентом водного основания, предпочтительно около 1.1-3.0 мольными эквивалентами, более предпочтительно около 1.5-2.5 мольными эквивалентами, и четвертичным аммониевым катализатором межфазного переноса, предпочтительно, метилтрибутиламмонийхлоридом, в количестве около 0.001-0.50 мольных эквивалентов, предпочтительно около 0.025 - 0.50 мольных эквивалентов.

Для более полного понимания изобретения далее представлены конкретные примеры его осуществления. Эти примеры даны только для иллюстраций и не должны рассматриваться как ограничивающие объем или как основополагающие принципы изобретения.

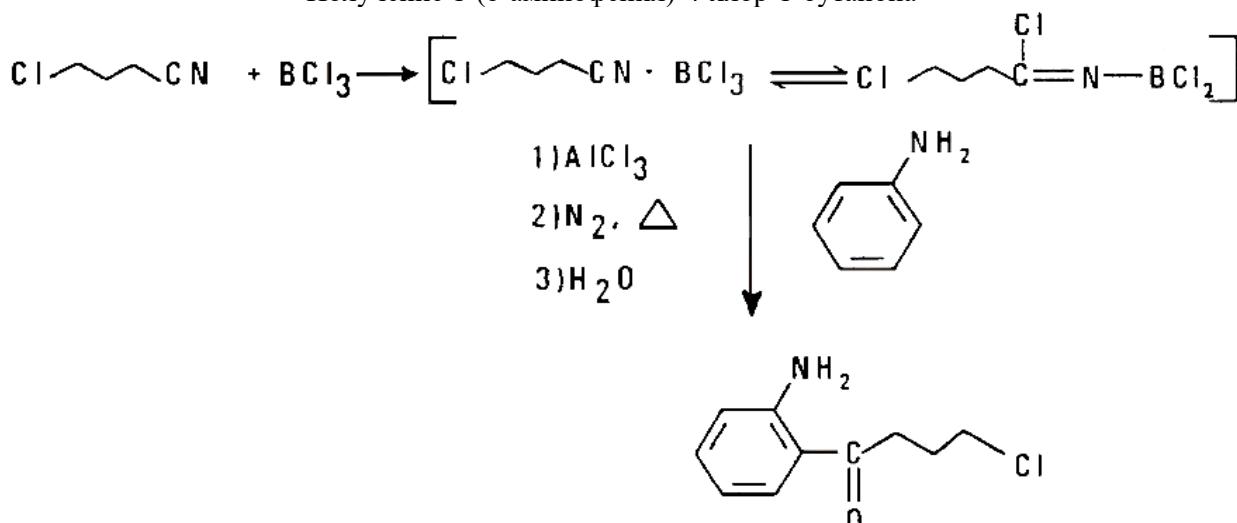
Обозначения ВРЖХ и ГХ обозначают жидкостную хроматографию высокого разрешения и газовую хроматографию, соответственно.

Пример 1 Получение о-аминофенилциклогексилкетона



Перемешиваемую в дихлорэтане смесь BCl_3 (145.2 г, 1.238 моль) обрабатывают циклопропилнитрилом (101.8 г, 1.45 моль) в течение 45 мин при от -3 до -5°C, перемешивают 1 час при от 5 до 10°C, обрабатывают анилином (112.2 г, 1.205 моль) 1 ч при от 7 до 12°C, перемешивают 1 час, обрабатывают одной порцией AlCl_3 (170.7 г, 1.281 моль) и перемешивают при комнатной температуре 1 ч. В реакционную смесь барботируют азот и нагревают при температуре кипения с обратным холодильником с барботированием азота в течение 17-18 ч. Нагретую и барботированную смесь охлаждают до 15°C, добавляют приблизительно 2-кратный объем воды (в расчете на начальный объем реакционной смеси) в течение 30 минут при от 9 до 38°C и перемешивают при от 35 до 38°C в течение 1 часа. Разделяют фазы, и водную фазу экстрагируют метиленхлоридом. Органические фазы объединяют и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке продукта в виде оранжевого масла, которое кристаллизуется при стоянии, 149.8 г, 95.6 % чистоты, выход 73.7 %, идентифицирован путем ВРЖХ анализа.

Пример 2
Получение 1-(o-аминофенил)-4-хлор-1-бутанона

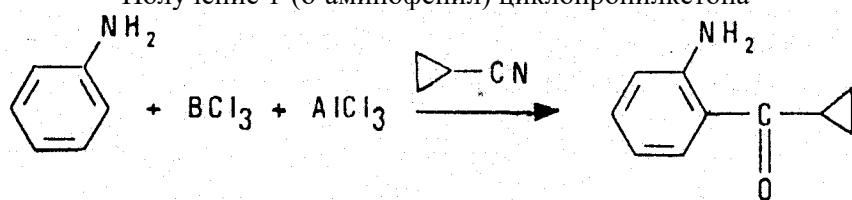


Перемешиваемую в дихлорэтане смесь BCl_3 (59.2 г, 0.50 моль) обрабатывают 4-хлорбутиронитрилом (62.5 г, 0.604 моль) в течение 1 ч при от -8 до 0°C, перемешивают 1 ч при от 0 до 5°C, обрабатывают анилином (45.1 г, 0.485 моль) 1 ч при от 2 до 9°C, перемешивают 1 ч, обрабатывают одной порцией AlCl_3 (68.8 г, 0.515 моль) при комнатной температуре. В реакционную смесь барботируют азот и нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 17 часов. Нагретую и барботированную смесь охлаждают до 35°C и добавляют приблизительно 2-кратный объем воды (в расчете на начальный объем реакционной смеси) и перемешивают 0.5 часа при от 33 до 35°C. Разделяют фазы, и водную фазу промывают 1,2-дихлорэтаном. Органические

фазы объединяют и концентрируют в вакууме с получением раствора указанного в заголовке продукта, содержащего 85.9 г желаемого о-аминофенилкетона, выход 89.7 %, идентифицирован путем ВРЖХ анализа.

Пример 3

Получение 1-(о-аминофенил) циклопропилкетона

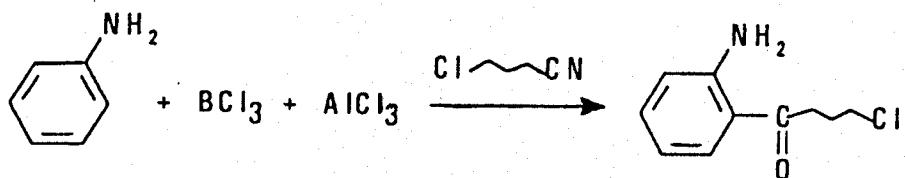


Способ, применяемый в этом примере, по существу такой же, как и описанный в патенте US 4160784.

Раствор анилина (2.7 г, 0.029 моль) в дихлорэтане обрабатывают BCl_3 (3.40 г, 0.029 моль) в течение 20 минут при от -8 до 5°C, перемешивают при от -2 до 5°C в течение 35 минут, обрабатывают циклопропилнитрилом (2.9 г, 0.043 моль) в течение 15-минутного периода при от 0 до 5°C, обрабатывают одной порцией AlCl_3 (4.2 г, 0.0315 моль) и перемешивают при комнатной температуре 1.5 часа. Реакционную смесь нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 18 часов, добавляют избыточный объем воды и перемешивают в течение 16 часов. Разделяют фазы, и водную фазу экстрагируют метиленхлоридом. Органические фазы объединяют и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке продукта, 2.55 г, 90 % чистоты, выход 49.1 %, идентифицирован путем ВРЖХ анализа.

Пример 4

Получение 1-(о-аминофенил)-4-хлор-1-бутанона

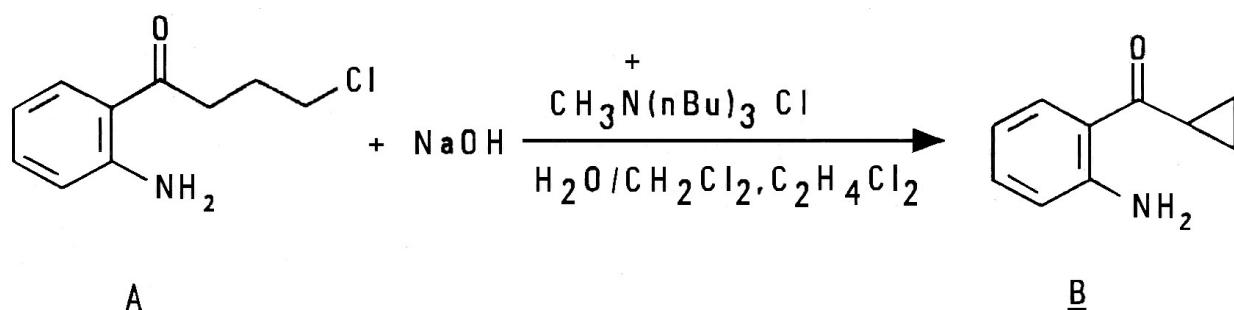


Следующий способ описан в патенте US 4988695.

К раствору трихлорида бора (55 г) в 1,2-дихлорэтане (200 мл) при 0°C добавляют по каплям раствор анилина (39.1 г, 0.42 моль) в 1,2-дихлорэтане (50 мл), поддерживая температуру ниже 5°C. По окончании последовательно прибавляют 4-хлорбутиронитрил (41.4 г, 0.42 моль) и алюминийхлорид (53.34 г, 0.42 моль) и реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры, затем нагревают с обратным холодильником в течение 20 часов. Затем дают охладиться, добавляют 2н соляную кислоту (100 мл), и реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 0.5 часа. Полученный твердый продукт, собирают фильтрацией, обрабатывают водой и экстрагируют хлороформом (5 x 200 мл). Хлороформенные экстракты объединяют, промывают разбавленным основанием, затем водой, сушат над сульфатом магния, фильтруют и упаривают при пониженном давлении с получением масла. Масло растворяют в эфире и добавляют этанольную HCl , полученный твердый продукт собирают фильтрацией и сушат, 28.5 г, выход 29 %. Переクリсталлизация из этанол/диэтилового эфира дает гидрохлоридную соль продукта, т.пл. 152 - 154°C.

Пример 5

Получение о-аминофенилциклопропилкетона путем дегидрогалогенирования 1-(о-аминофенил)-4-хлор-1-бутанона в присутствии катализатора межфазного переноса



Раствор 1-(o-аминофенил)-4-хлор-1-бутанона (32.6 г, 0.165 моль) в этилендихлориде обрабатывают 147.3 г 20 % водного NaOH (0.736 моль NaOH) и 2.31 г 75 % водного метилтрибутиламмонийхлорида (0.0074 моль) и перемешивают при 50 - 53°C в течение около 4 ч. (Образцы отбирают через интервалы и анализируют ВРЖХ).

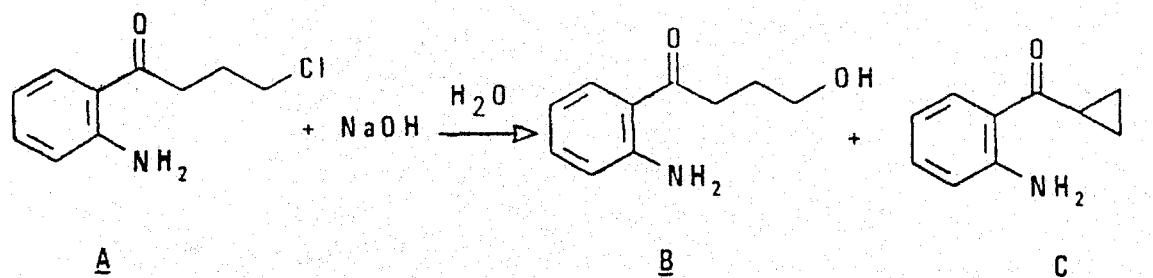
Реакцию охлаждают до комнатной температуры и разделяют фазы. Органическую фазу промывают водой и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке продукта, 29.84 г, 70.6 % чистоты, выход 79.2 % по анализам ВРЖХ и ГХ.

Протекание реакции показано в таблице 1.

Таблица 1

Образец	Время, ч	A, %	B, %
1	0.0	100.0	0.0
2	0.5	28.4	66.9
3	1.0	12.2	80.6
4	3.0	0.5	94.6
5	4.0	0.0	96.3

Оценка действия катализатора межфазного переноса на дегидрогалогенирование 1-(o-аминофенил)-4-хлор-1-бутанона.



Основной метод.

Смесь 1-(o-аминофенил)-4-хлор-1-бутанона (36.6 г, 0.18 моль) в смеси растворителей этилендихлорида и метилендихлорида и 146 г 20 % водного NaOH (0.73 моль) перемешивают при 50 - 85°C в течение 9 ч. После периода в 9 ч добавляют метилтрибутиламмоний-хлорид (1.74 г, 0.0074 моль), и перемешивание продолжают дополнительно 0.5 ч. Отбирают аликовты реакционной смеси с интервалом 0.5 - 1 ч и исследуют на присутствие исходного продукта (A), 1-(o-аминофенил)-4-гидрокси-1-бутанона (B) и о-аминофенилпиклопропилкетона (C).

Результаты сведены и показаны в таблицей.

Исследования осуществлены с использованием ВРЖХ анализа.

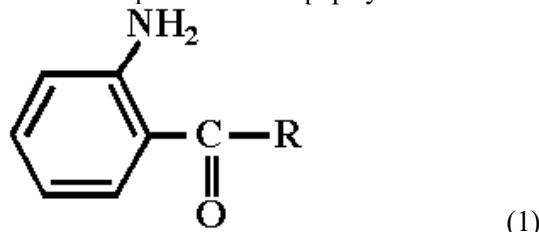
Таблица 2

Образец	Время (час)	Температура °C	A, %	B, %	C, %
1	0	50	92.0	1.0	0.0
2	0.5	50	85.6	0.9	0.5
3	1.0	50	89.0	1.5	1.8
4	2.0	50	89.4	2.2	0.8
5	3.0	50	91.2	3.8	1.1
6	4.0	50	83.0	3.8	1.0
7	5.0	67	86.4	6.9	1.5
8	6.0	67	83.0	7.8	1.7
9	7.0	67	78.0	14.1	3.2
10	8.0	76	73.0	19.2	3.5
11	9.0	85	51.8	33.5	7.1
12	9.5	85	0.0	34.3	56.0

Как видно из таблицы 2, в отсутствие катализатора межфазного переноса (образец 1-11) исходный 4-хлорбутанон (А) предпочтительно и медленно преобразуется в нежелательный 4-гидроксибутаноновый побочный продукт (В). Однако, 0.5 часа спустя добавления катализатора межфазного переноса (образец 12) исходный продукт полностью преобразуется в предпочтительно, желаемый циклопропилкетонный продукт (С). Следовательно, скорость реакции получения желаемого продукта (С) в почти 250 раз выше в присутствии катализатора межфазного переноса по сравнению с отсутствием катализатора межфазного переноса.

Формула изобретения

1. Способ получения о-аминофенилкетона формулы 1



где R обозначает $\text{C}_3\text{-C}_3$ - циклоалкил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ - галогеналкил, из анилина с использованием нитрила, тригалогенида бора и кислоты Льюиса в растворителе, отличающейся тем, что осуществляют следующие стадии процесса:

(1) взаимодействие нитрила формулы 2:



где R - указано выше, с тригалогенидом бора в присутствии растворителя с получением донорного комплекса 1:1;

(2) взаимодействие комплекса с анилином в присутствии кислоты Льюиса с получением реакционной смеси;

(3) барботирование инертного газа, такого как азот, через реакционную смесь при повышенной температуре в течение 1-24 ч;

(4) гашение барботированной реакционной смеси водой с получением продукта формулы 1.

2. Способ по п.1, отличающейся тем, что в качестве растворителя используют дихлорпропан или дихлорэтан, в качестве тригалогенида бора используют трихлорид бора, в качестве кислоты Льюиса применяют алюминийхлорид, а в качестве инертного газа - азот, и процесс ведут при температуре от около 30 до 110°C и продолжительности барботирования от около 8 до 16 ч.

3. Способ по п. 2, отличающейся тем, что в качестве растворителя используют дихлорэтан и продолжительность барботирования составляет около 12 ч.

4. Способ по п. 2, отличающейся тем, что процесс ведут при мольном отношении соединения формулы 2 к анилину от около 1:1 до 2:1.

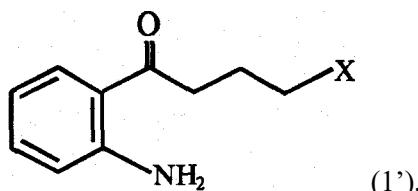
5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что процесс ведут при мольном отношении соединения формулы 2 к анилину от около 1.3:1 до 1.5:1.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве нитрила формулы 2 используют циклопропилнитрил.

7. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в качестве нитрила формулы 2 используют 4-галогенбутиронитрил.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что в качестве 4-галогенбутиронитрила используют 4-хлорбутиронитрил.

9. Способ получения о-аминофенилциклогексилкетона взаимодействием соединения общей формулы 1'



где X-хлор или бром, по крайней мере, с одним мольным эквивалентом основания в виде его водного раствора в присутствии катализатора межфазного переноса с использованием, при необходимости, органического растворителя.

10. Способ по п.9, отличающийся тем, что в качестве органического растворителя используют этилендихлорид, метилендихлорид, пропилендихлорид или их смесь, в качестве катализатора межфазного переноса используют триалкиламмонийгалогенид или тетраалкиламмонийгалогенид, в качестве водного основания используют NaOH или KOH.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что используют соединение общей формулы 1', где X является хлором.

12. Способ по п. 10, отличающийся тем, что процесс ведут в присутствии водного основания в количестве от около 1.5 до 2.5 мольных эквивалентов.

13. Способ по п. 10, отличающийся тем, что в качестве катализатора межфазного переноса используют метилтрибутиламмонийхлорид, в качестве водного основания используют NaOH.

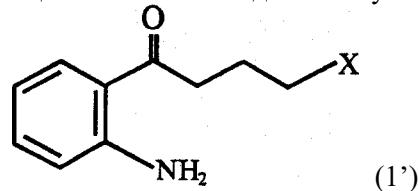
14. Способ получения о-аминофенилциклогексилкетона из анилина в присутствии растворителя, отличающийся тем, что осуществляют следующие стадии:

(1) взаимодействие 4-галогенбутиронитрила с тригалогенидом бора в присутствии растворителя с получением донорного комплекса 1:1;

(2) взаимодействие комплекса с анилином в присутствии кислоты Льюиса с получением реакционной смеси;

(3) барботирование инертного газа через реакционную смесь при повышенной температуре в течение 1-24 ч;

(4) гашение барботированной реакционной смеси водой с получением соединения формулы 1'



где X обозначает хлор или бром, и далее осуществляют взаимодействие соединения формулы 1' с, по крайней мере, одним мольным эквивалентом водного основания в присутствии катализатора межфазного переноса и, при необходимости, с использованием органического растворителя.

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что в качестве растворителя используют дихлорэтан или дихлорпропан, в качестве 4-галогенбутиронитрила используют 4-хлорбутиронитрил при мольном отношении 4-галогенбутиронитрила к анилину от около 1:1 до около 2:1, в качестве тригалогенида бора используют трихлорид бора, а в качестве кислоты Льюиса применяют алюминийхлорид, в качестве инертного газа используют азот, и процесс ведут при повышенной температуре от около 20 до 110°C, при продолжительности барботирования от около 8 до 16 ч.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что в качестве органического растворителя, при необходимости, используют этилендихлорид, метилендихлорид, пропилендихлорид или их

смесь, в качестве водного основания используют NaOH или KOH и в качестве катализатора межфазного переноса применяют метилтрибутиламмонийхлоид.

Составитель описания
Ответственный за выпуск

Никифорова М.Д.
Арипов С.К.

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