



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75598** (13) **C2**
(51) **МПК**
C07C 209/36 (2006.01)
C07D 307/88 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

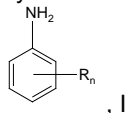
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ АНІЛІНОВИХ СПЛУК, ПРОМІЖНА СПЛУКА ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ

1

(21) 20021210145
(22) 15.05.2001
(24) 15.05.2006
(86) РСТ/ЕР01/05529, 15.05.2001
(31) 979/00
(32) 17.05.2000
(33) СН
(31) 1671/00
(32) 28.08.2000
(33) СН
(46) 15.05.2006, Бюл. №5, 2006р.
(72) Сайферт Готфрід, СН, Рапольд Томас, DE
(73) СІНГЕНТА ПАРТІСІПЕЙШНС АГ, СН
(56) EP 0416 118 A, 13.03.1991
US 5 332 717, 26.07.1994
US 5 428 002 27.06.1995
EP 0 895 985 A, 10.02.1999
EP 0 481 316 A, 22.04.1992
DE 15 18 107 B, 23.03.1972
(57) 1. Спосіб одержання анілінової похідної формули



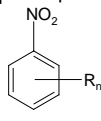
в якій

Даний винахід стосується нового способу одержання анілінових похідних і їх застосування як проміжних продуктів при приготуванні гербіцидів ізобензофуранонового типу.

Вже в ["Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft", 1893, стор.2060ї, наведене згадування про відновлення нітробензолу до аніліну з використанням гідразингідрату в спиртовому розчині. У ["Journal fur praktische Chemie", 1896, стор.433-447], описане застосування фенолгідразину при відновленні нітробензолів до відповідних анілінових похідних. Інший опис дії гідразину на нітро- і хлорнітробензоли уміщено в ["Journal fur praktische Chemie", 1925, стор.277-284]. Усі такі реакції без винятку проводять при підвищеній температурі, а в деяких випадках процес проходить у спиртовому

2

п означає ціле число від 1 до 5, а R означає водневий атом, алкіл, гідроксіалкіл, алкіламіно-, діалкіламіногрупу, алкеніл, алкініл, алкокси, алкілтіо, феніл, нафтил, фенокси, фенілтіо, атом галогену, гідроксил, меркаптогрупу, карбоксил, сульфо-, нітро-, нітроз-, гідроксиламіногрупу або гетероцикліл, або, якщо n означає число більше 1, то два розташовані поруч один з одним залишки R можуть разом також означати кільце, реакцією нітросполуки формули



у якій n і R мають такі ж значення, як вказані вище, з гідразином при підвищеній температурі в середовищі розчинника, при здійсненні якого як розчинник використовують водну основу.

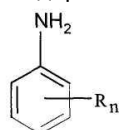
2. Сполука 3-метил-7-нітро-3Н-ізобензофуран-1-он.

3. Застосування 3-метил-7-нітро-3Н-ізобензофуран-1-ону при приготуванні гербіциду ізобензофуранонового типу.

розчині.

Було встановлено, що здійснення процесу відновлення нітробензолів до анілінових похідних можна значно поліпшити, якщо замість спирту як розчинник використовувати водну основу.

Таким чином, об'єктом даного винаходу є спосіб одержання анілінових похідних формули



у якій

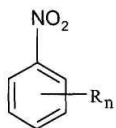
n означає ціле число від 1 до 5, а R означає водневий атом, алкіл, гідроксіалкіл, алкіламіно-, діалкіламіногрупу, алкеніл, алкініл, алко-

(13) **C2**

(11) **75598**

(19) **UA**

кси, алкілтію, феніл, нафтил, фенокси, фенілтію, атом галогену, аміногрупу, гідроксил, меркаптогрупу, карбоксил, сульфо-, нітро-, нітрузо-, гідроксиламіногрупу або гетероциклі, реакцією нітросполук формули



II,

у якій n і R мають такі ж значення, як вказані, з гідразиним при підвищеній температурі в середовищі розчинника і виділенням сполук формули I, при здійсненні якого як розчинник використовують водну основу.

Для сполук формули I кращим значенням n є ціле число від 1 до 3, а переважним значенням n є 2. Було встановлено, що особливо прийнятні й особливу цінність представляють ті сполуки формули I, які містять карбоксильні або сульфогрупи або залишки їх солей. Особливо ефективною виявилася, зокрема, сполука формули I, яка містить карбоксильну групу в орто-положенні і гідроксіалкілну групу, особливо групу $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})$, у метоположенні (3-є положення). Нітросполука формули II, що відповідає цій сполуці, знаходиться у водному розчині в залежній від pH гідролітичній рівновазі з відповідною циклічною, лактоною формою 3-метил-7-нітро-3Н-ізобензофуран-1-ону. Ця остання сполука, яка може бути також отримана, наприклад, відновленням 2-нітро-6-ацетилбензойної кислоти, відомої з [робіт Норії і ін., Yakugaku Zasshi, 1954, 466, і Baker і ін. J.Org.Chem. 1952, 17 164], з використанням боргідриду натрію, є новою, тому вона також складає об'єкт даного винаходу. Цю сполуку також можна ефективно використовувати при приготуванні гербіцидів ізобензофуранового типу.

Звичайно сполуки формул I і II, які містять прилеглі один до одного замісники, здатні разом утворювати (при об'єднанні) кільце, наприклад карбоксильна група в орто-положенні і гідроксіалкілна група в мета-положенні, знаходяться у водному розчині в залежній від pH рівновазі з відповідною циклічною формою, наприклад з лактоною формою, 5-членною кільцевою лактоною формою, зокрема у вигляді 7-аміно-3-метил-3Н-ізобензофуран-1-ону, особливо легко утворюються в кислому розчині. Як правило із збільшенням розміру кільця тенденція до утворення циклів послаблюється, причому 6- і 7-членні кільця звичайно утворюються менш легко, ніж 5-членні кільця.

Таким чином, спосіб відповідно до винаходу охоплює також одержання сполук формули I тих циклічних форм, у яких два замісники R мають утворене при об'єднанні кільце.

Кращі алкільні радикали, наведені як значення R , містять від 1 до 4 вуглецевих атомів кожний; ними є, наприклад, метил, етил, пропіл, бутіл і їх розгалужені ізомери. Кращі алкокси, алкілтію- і гідроксіалкільні радикали дериватизують із згаданих алкільних радикалів. Кращі алкенільні й алкінільні радикали R містять від 2 до 4 вуглецевих атомів кожний; ними є, наприклад, етеніл, пропеніл, етиніл, пропініл, і їх розгалужені ізомери, а також бутеніл, бутиніл і їх розгалужені і диненаси-

чені ізомери. Поняття "гідроксил ($-\text{OH}$)", "меркапто- ($-\text{SH}$)", "сульфогрупа ($-\text{SO}_3\text{H}$)" і "карбоксил ($-\text{CO}_2\text{H}$)" у кожному випадку поширюються також на їх сольові форми, наприклад на залишки солей лужних металів, лужноземельних металів і амонію. Термін "гетероциклі" у кращому варіанті розуміють як такий, що означає насичене або ненасичене кільце, яке включає від 4 до 8 членів, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з атомів азоту, сірки і кисню. Його прикладами служать піридил, фураніл, тіофураніл, оксетаніл, тіазиніл, морфолініл, піперазиніл, піридазиніл, піразиніл, тіопіраніл, піразоліл, піримідиніл, тіазиніл, ізофураніл, піраніл, піперидил, піколініл, тіадіазолініл, тіетаніл, триазоліл, оксазоланіл, тіоланіл, азепініл, тіазоліл, ізотіазоліл, імідазоліл і піроліл.

Гідразин може бути використаний як такий або, що переважно, у формі його гідрату. Перевагу віддають застосуванню від 1,4 до 3 молів, переважно від 1,6 до 2 молів, гідразинової сполуки на моль нітросполуки.

У кращому варіанті вираз "підвищена температура" означає температурний інтервал від 30 до 150°C. Особливо переважно здійснювати процес в інтервалі від 70 до 100°C, оскільки для підтримання реакційних температур понад 100°C потрібно створення підвищеного тиску.

Придатною водною основою є переважно водний розчин гідроксиду лужного металу, гідроксиду лужноземельного металу, карбонату лужного металу або карбонату лужноземельного металу. Прийнятні також органічні аміни, наприклад алкілендіаміни, уротропін і хінуклідин. Перевагу віддають використанню від 0,5 до 5 молів, переважно від 1 до 2 молів, основи на моль нітросполуки. Якщо нітросполука формули II як замісники уже містить кислотні групи, на кожну кислотну групу потрібно додатковий моль основи.

Основна перевага способу відповідно до винаходу полягає в тому, що його можна здійснювати у великому, промислового масштабі. Звичайно процес здійснюють введенням сполуки формули II у воду і додаванням основи. Після нагрівання утвореної суміші до необхідної реакційної температури в неї дозують гідразин або гідразингідрат.

Спосіб відповідно до винаходу можна здійснювати проведенням або безперервного, або переривчастого (небезперервного, періодичного) процесу, причому перевагу віддають переривчастому процесу. У кращому варіанті як переривчастий, так і безперервний реакційні процеси проводять у посудині змішування або в каскаді посудин змішування.

Процес виділення анілінових похідних залежить від будови і природи конкретної сполуки, його проводять, коли це доречно, після підкислення реакційної суміші додаванням, наприклад, соляної кислоти до pH в інтервалі від 1 до 9, переважно від 5 до 8, шляхом або кристалізації, або, якщо при кімнатній температурі продуктом є рідина, екстракції органічним розчинником, наприклад толуолом.

Звичайно вихід виділеного анілінового похідного знаходиться в інтервалі від 80 до 100%. Хімічний вихід у реакційній суміші звичайно перевищує 97%.

Перед відомим у даній галузі техніки способом

запропонований відповідно до винаходу спосіб має наступні переваги:

його можна здійснювати у великому, промисловому масштабі,

перебіг реакції можна значною мірою регулювати шляхом дозованого додавання, що з погляду безпеки є перевагою,

на відміну від процесу в етанолі як розчиннику реакція відбувається швидко і дуже селективно,

коли вихідними є сполуки формули II, особливо ті, у яких R означає сульфо- або карбоксильну групу, або залишок відповідної солі, у формі водного розчину, що можливо, наприклад, у випадку проведення безперервного процесу, ці сполуки можна відновлювати безпосередньо шляхом додавання основи разом з гідрaziном,

результатом його здійснення є продукти з виходом до 100%,

його можна здійснювати в багатоцільовому апараті.

Анілінові похідні формули I, отримані відповідно до винаходу, використовують, зокрема, як проміжні продукти при приготуванні гербіцидів ізобензофуранового типу.

Винахід додатково проілюстрований наступними прикладами.

Приклад 1. Одержання 2-аміно-6-(1-гідроксіетил)бензойної кислоти (натрієва сіль)

0,75моля водного розчину гідроксиду натрію (30%-ний) вводять у водний розчин 0,5моля 2-нітро-6-(1-гідроксіетил)бензойної кислоти (натрієва сіль) і при температурі від 90 до 95°C впродовж 1год дозують 50г гідразингідрату (1,0моля). При температурі від 90 до 95°C перемішування здійснюють протягом від 4 до 6год, до повного перетворення нітросполуки, а після виділення з 97%-ним виходом від теоретичного в перерахунку на 2-ацетил-6-нітробензойну кислоту (РХ аналіз) одержують 2-аміно-6-(1-гідроксіетил)бензойну кислоту.

Приклад 2. Одержання 2-аміно-4-хлорбензойної кислоти

У 1-літрову тефлонову посудину з мішалкою вводять 201,5г 4-хлор-2-нітробензойної кислоти (1моль) у 500мл води і при перемішуванні дозують 3моля водного розчину гідроксиду натрію (30%-ний). Реакційну суміш нагрівають і при температурі від 90 до 95°C впродовж 60хв дозують 100г гідразингідрату (2моля). Перемішування здійснюють протягом від 3 до 4год, до повного перетворення 4-хлор-2-нітробензойної кислоти в 2-аміно-4-хлорбензойну кислоту. Потім з використанням соляної кислоти (32%-на) рН реакційної суміші доводять до 6, осаджуючи в кристалічній формі амінобензойну кислоту. Суспензію кристалів охолоджують до кімнатної температури, фільтрують, продукт промивають водою і сушать під вакуумом. Одержують 166г 2-аміно-4-хлорбензойної кислоти з 99%-ним вмістом основної речовини (за методом РХ), що відповідає 96%-ному виходу від теоретичного в перерахунку на 4-хлор-2-нітробензойну кислоту.

Приклад 3. Одержання 7-[(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)тіол]-3-метил-3Н-ізобензофуран-1-ону

У 2,5-літровій колбі для сульфонування 50%-ний водний розчин 2-аміно-6-(1-

гідроксіетил)бензойної кислоти (натрієва сіль, 1моль) при температурі від 0 до 3°C діазотують у 3,75моля соляної кислоти (32%-на) з використанням 1,05моля розчину нітриту натрію (40%-ний). Потім цей розчин діазопродукту з перемішуванням при 50°C впродовж 60хв дозують у суміш 500мл води, 666г розчину гідроксиду натрію (30%-ний, 5молів) і 176г етилксантогенату калію (1,1моля). При 50°C з використанням 32%-ної соляної кислоти рН реакційної суміші доводять до 3; у вигляді масла виділяється проміжний 7-меркапто-3-метил-3Н-ізобензофуран-1-он, який відокремлюють від водної фази. При 70°C цей проміжний продукт дозують у суміш 1,0моля 2-хлор-4,6-диметоксипіримідину з 1,05моля карбонату калію в 1600мл ацетонітрилу і перемішують протягом від 4 до 6год, до завершення перетворення. У реакційну суміш додають 700мл води і водний сольовий розчин виділяють з органічної фази, що містить 7-[(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)тіол]-3-метилфталіду. В органічну фазу додають 700мл води і суміш охолоджують до кімнатної температури. 7-[(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)тіол]-3-метил-3Н-ізобензофуран-1-он, що випадає в осад у кристалічній формі, відфільтровують і промивають 300мл ізопропанолу. Після сушіння під вакуумом при 70°C 7-[(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)тіол]-3-метил-3Н-ізобензофуран-1-он одержують з виходом 70% від теоретичного в перерахунку на натрієву сіль 2-аміно-6-(1-гідроксіетил)бензойної кислоти при ступені чистоти 98% (за методом РХ).

Приклад 4. Одержання 3-метил-7-нітро-3Н-ізобензофуран-1-ону

10,0г (48ммолів) 2-нітро-6-ацетилбензойної кислоти [див. роботи Horii і ін., Yakugaku Zasshi, 1954, 466, і Baker і ін., J.Org.Chem. 1952, 17, 164] при 40°C розчиняють у 50мл 2н. розчину гідроксиду натрію й обробляють додаванням порціями 1,87г (48ммолів) боргідриду натрію. Через 40хв реакційну суміш, яку попередньо охолоджують, підкисляють, а кристали, які випадають в осад, відфільтровують і сушать під вакуумом. Продукт включає 8,4г утвореної суміші 82% 2-нітро-6-(1-гідроксіетил)бензойної кислоти; $^1\text{H-NMR}$ (DMCO-O6): 8,00част./млн, m, 2H; 7,68част./млн, t, 1H; 5,6част./млн, b, OH; 4,92част./млн, q, 1H; 1,32част./млн, d, 3H; і 18% 3-метил-7-нітро-3Н-ізобензофуран-1-ону; $^1\text{H-NMR}$ (DMCO-D6): 8,02част./млн, m, 2H; 7,68част./млн, t, 1H; 5,80част./млн, q, 1H; 1,62част./млн, d, 3H. Потім кислую водну фазу також екстрагують етилацетатом, об'єднують з отриманими за вищевикладеним кристалами, ретельно сушать над сульфатом магнію і випаровуванням концентрують до повного висихання. У такий спосіб одержують 9,14г (вихід: 98,6%) 3-метил-7-нітрофталіду (3-метил-7-нітро-3Н-ізобензофуран-1-он); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 7,92част./млн, d, 1H; 7,88част./млн, t, 1H; 7,72част./млн, d, 1H; 5,63част./млн, q, 1H; 1,72част./млн, d, 3H.

Приклад 5. Одержання 7-аміно-3-метил-3Н-ізобензофуран-1-ону

2,37г (12,2ммоль) 3-метил-7-нітро-3Н-ізобензофуран-1-ону (із Прикладу 4) витримують у 5мл 30%-ного розчину гідроксиду натрію (49ммолів) при 90°C впродовж 1год, до можливості

продемонструвати за допомогою ТРХ (рухома фаза: етилацетат/гексан у співвідношенні 3:1 плюс 1 крапля мурашиної кислоти) майже кількісне утворення 2-нітро-6-(1-гідроксіетил)бензойної кислоти. Потім повільно, по краплях додають 1,2мл (24,5ммоль) гідразингідрату і температуру підтримують протягом наступних 4год. Потім рН охоло-

дженої реакційної суміші доводять до 2 і екстрагують етилацетатом. Одержують 1,8г (вихід: 90,4%) сирого 7-аміно-3-метил-3H-ізобензофуран-1-ону; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,37част./млн, t, 1H; 6,63част./млн, d, 1H; 6,61част./млн, d, 1H; 5,44част./млн, q, 1H; 5,22част./млн, b, 2H; 1,58част./млн, d, 3H.