



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **95983** (13) **C2**
(51) **МПК (2011.01)**
A01N 29/00
C07C 17/093 (2006.01)

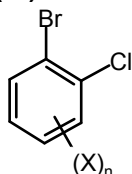
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЗАМІЩЕНИХ БРОМБЕНЗОЛІВ

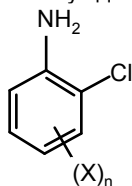
1

(21) а200904497
(22) 08.10.2007
(24) 26.09.2011
(86) РСТ/ЕР2007/008697, 08.10.2007
(31) 06022279.1
(32) 25.10.2006
(33) ЕР
(46) 26.09.2011, Бюл.№ 18, 2011 р.
(72) ЯУ БЕАТ, СН, ЕЛЛІС КОЛІН, ГВ, ВАН ЛІНЬ-ХУА, US/GB
(73) СІНГЕНТА ЛІМІТЕД, ГВ, СІНГЕНТА ПАРТІСІ-ПЕЙШНС АГ, СН
(56) JP 62114921 А; 26.05.1987
(57) 1. Спосіб одержання сполук формули I



(I)

у якій X означає фтор, хлор, бром або йод і n дорівнює 1, 2, 3 або 4,
в якому здійснюють реакцію сполуки формули II



(II)

у якій замісники є такими, як визначено для формули I,
з неорганічним нітритом у кислому водному середовищі в присутності броміду й каталізатора, що містить мідь, спосіб здійснюють у вигляді однореакторної реакції.

2. Спосіб за п. 1, де X означає хлор.

2

3. Спосіб за будь-яким з пп. 1 або 2, де n дорівнює 1.
4. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де сполука формули I являє собою 1-бром-2,3-дихлорбензол або 2-бром-1,3-дихлорбензол.
5. Спосіб за п. 4, де сполука формули I являє собою 1-бром-2,3-дихлорбензол.
6. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де використовують від 0,01 до 2 екв. каталізатора, що містить мідь.
7. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де іони міді(I) і/або іони міді(II) застосовують як каталізатор, що містить мідь.
8. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, де каталізатор, що містить мідь, являє собою тонкоподрібнену металеву мідь.
9. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який здійснюють при температурі в діапазоні від 10 до 100 °C.
10. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де неорганічний нітрит додають до суміші сполуки формули II, броміду й каталізатора, що містить мідь, в кислому водному середовищі.
11. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де неорганічний нітрит додають у вигляді водного розчину.
12. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де розчинний в органічному розчиннику заміщений бензол формули I вилучають із водної реакційної фази шляхом додавання до неї придатного органічного розчинника з наступним розділенням фаз.
13. Застосування сполуки формули I, одержаної способом за будь-яким з попередніх пунктів, для одержання сільськогосподарського хімікату.
14. Застосування за попереднім пунктом, де сільськогосподарський хімікат являє собою фунгіцид.

Даний винахід стосується способу одержання заміщених орто-хлорбромбензолів, що застосовуються як проміжні продукти при одержанні сільськогосподарських хімікатів, таких як фунгіциди й/або гербіциди.

1-Бром-2,3-дихлорбензол та 2-бром-1,3-дихлорбензол є важливими проміжними продуктами для одержання бензонорборненових фунгіцидів, таких як (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафталін-5-іл)-амід 3-дифторметил-1-

(13) **C2**(11) **95983**(19) **UA**

метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти, фунгіцид описаний в WO 04/35589 та WO 06/37632. 9-Ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафталін-5-іламін можна одержати з 1-бром-2,3-дихлорбензола або 2-бром-1,3-дихлорбензола, як описано в публікації EPA 05027072.7 в прикладах 2b, 2d, 5 та 6b. 9-Ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафталін-5-іламін можна використовувати для одержання (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафталін-5-іл)-аміда 3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти шляхом амідування 3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти, як описано в WO 04/35589.

Бром-2-хлор-4-фторбензол є цінним проміжним продуктом для одержання гербіцидів, як описано в JP-6-2114-921.

Сільськогосподарські хімікати звичайно випускають у великих кількостях. Наприклад, фунгіцид хлороталоніл випускали в 2005 р. у кількості, що становить більше 23000 метричних тонн і гербіцид атразин - у кількості, що становить більше 68000 метричних тонн.

Опубліковано кілька методик одержання заміщених орто-хлорбромбензолів. Зазначені сполуки можна одержати за допомогою так званої реакції Зандмейера, по якій аміногрупа заміщається бромом через сіль діазонію (як описано в публікації *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique*, 1932, 51, 98-113; JP-6-2114-921 і *Journal of Organic Chemistry* (1977), 42(14), 2426-31) або шляхом прямого бромовання ароматичних сполук, при якому атом водню замінюється бромом (як описано в публікації *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, 1962, 81, 365-379).

Реакція Зандмейера для одержання заміщених орто-хлорбромбензолів являє собою двостадійну методику: перетворення аніліну в сіль діазонію (діазотування) з наступною заміною діазогрупи на бром (бромовання). Однак вихід цієї реакції сильно залежить від положення й природи додаткових замісників ароматичного кільця й буває й поганим, і дуже гарним.

Діазотування заміщених орто-хлоранілінів звичайно проводять у кислих реакційних середовищах при температурах близько 0°C з використанням неорганічного нітриту для кількісного одержання солей діазонію в якості проміжних продуктів. Отриману холодну реакційну суміш повільно додають до водного розчину, що має велику концентрацію броміду міді(І). Зазначена методика описана в публікаціях *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique*, 1932, 51, 98-113 і JP-6-2114-921. В обох прикладах використовують еквімолярну кількість броміду міді(І). Хоча виходи необхідних заміщених орто-хлорбромбензолів є гарними, зазначена методика має значні недоліки, що роблять її мало придатною для великомасштабного виробництва. По-перше, необхідні два реактори для проведення реакцій: один для стадії діазотування й другий для стадії бромовання, це значно збільшує виробничі витрати. По-друге, необхідність використання еквімолярних кількостей дорогого броміду міді(І), а також великомасштабного видалення водних відходів, що містять мідь значно збільшує виробничі

витрати. По-третє, ця схема реакцій має низьку продуктивність, оскільки діазотування звичайно необхідно проводити в розведених середовищах. Крім того, у багатьох випадках утворені солі діазонію погано розчинні у водному середовищі. Тому актуальним завданням є використання твердої солі діазонію, що залишилася в реакторі для проведення реакції після проведення стадії діазотування.

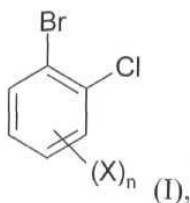
Зворотна схема додавання, тобто додавання кислого розчину броміду міді(І) до суміші, що містить сіль діазонію, не дуже підходить для великомасштабного виробництва, оскільки при цьому виділяються тепло й газ, що важко регулювати.

Розроблена модифікована реакція Зандмейера, яка приводить до більш простої технологічної схеми. На відміну від описаної вище методики, у якій для одержання солі діазонію необхідний неорганічний нітрит у кислих водних реакційних середовищах, у ній можна використовувати органічний нітрит, такий як трет-бутилнітрит або ізопентилнітрит, у якості м'якого діазотуючого реагенту *in situ*. Зазначену реакцію проводять, як одnoreакторну реакцію з використанням броміду міді (І) у якості бромуючого реагенту й вона описана в публікації Doyle et al in *Journal of Organic Chemistry* (1977), 42(14), 2426-31. Хоча в методиці, описаній в публікації Doyle et al, стадію діазотування й стадію бромовання можна проводити в одному реакторі, також необхідна еквімолярна кількість броміду міді(І), що приводить до зазначених вище недоліків. Крім того, у методиці, описаній в публікації Doyle et al, використовують 1,5 екв. органічного нітриту; при великомасштабному виробництві така велика кількість органічного нітриту приводить до необхідності використання додаткових заходів по забезпеченню безпеки й ускладнює регенерацію органічного розчинника, що приводить до більш високих виробничих витрат.

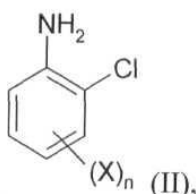
Пряме бромовання ароматичних сполук також не цілком підходить для великомасштабного виробництва заміщених орто-хлорбромбензолів. При використанні цієї методики утворюються інші ізомери, що є небажаними домішками. Якщо 1-бром-2,3-дихлорбензол одержують із орто-дихлорбензолу, як описано в публікації *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, 1962, 81, 365-379, то основним ізомером, що утворюється, є небажаний 1-бром-3,4-дихлорбензол; необхідний продукт, 1-бром-2,3-дихлорбензол, становить лише 7 % продуктів реакції.

В основу даного винаходу було покладено завдання розробки способу одержання заміщених орто-хлорбромбензолів, у якому виключені недоліки відомих способів, зазначених вище, і який уможливує одержання цих сполук з високими виходами й високої якості, економічно привабливим і легким у здійсненні шляхом.

Відповідно до цього, даний винахід належить до способу одержання сполук формули I



у якій X означає фтор, хлор, бром або йод і n рівний 1, 2, 3 або 4, який включає реакцію сполуки формули II



у якій замісники є такими, як визначено для формули I, з неорганічним нітритом у кислому водному середовищі в присутності бромиду й каталізатора, що містить мідь, спосіб здійснюють у вигляді однореакторної реакції.

Спосіб, запропонований у даному винаході, є особливо придатним для одержання сполук формули I, у якій X означає хлор. Спосіб, запропонований у даному винаході, є особливо придатним для одержання сполук формули I, у якій n рівний 1 або 2, більш переважно - 1. Спосіб, запропонований у даному винаході, є особливо придатним для одержання сполук формули I, у якій X означає хлор і n рівний 1. Спосіб, запропонований у даному винаході, є особливо придатним для одержання 1-бром-2,3-дихлорбензолу або 2-бром-1,3-дихлорбензолу.

Неорганічними нітритами, що підходять для способу, запропонованого в даному винаході, є нітрити лужних металів, наприклад, нітрит натрію або нітрит калію, нітрити лужноземельних металів, наприклад, нітрит магнію або нітрит кальцію або їх суміші. Кращими неорганічними нітритами є нітрити лужних металів, найбільш кращим неорганічним нітритом є нітрит натрію.

Кількості неорганічного нітриту, що придатні для способу, запропонованого в даному винаході, становлять, наприклад, від 1 до 3 екв., переважно - від 1,0 до 1,5 екв., найбільше переважно - від 1,0 до 1,2 екв.

Придатними джерелами бромиду є бромистоводнева кислота, неорганічні броміди або їх суміші. Придатними неорганічними бромідами є броміди лужних металів, наприклад, бромід натрію або бромід калію, або броміди лужноземельних металів, наприклад, бромід магнію або бромід кальцію; кращими неорганічними бромідами є броміди лужних металів, найбільш кращим неорганічним бромідом є бромід натрію.

Необхідні кількості бромиду, що підходять для способу, запропонованого в даному винаході, становлять, наприклад, від 2,5 до 8 екв., переважно -

від 3 до 6 екв., найбільше переважно - від 3 до 5 екв.

Придатними каталізаторами, що містять мідь є іони міді(I), іони міді(II), металева мідь або їх суміші. Придатними джерелами іонів міді(I) є бромід міді(I) або оксид міді(I); кращим є бромід міді(I). Придатними джерелами іонів міді(II) є бромід міді(II), сульфат міді(II) або оксид міді(II); кращим є бромід міді(II) або сульфат міді(II). Придатним джерелом металевої міді є порошкоподібна мідь.

В одному варіанті здійснення даного винаходу іони міді(I) і/або іони міді(II) застосовують як каталізатор, що містять мідь.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу іони міді(I) застосовують як каталізатор, що містить мідь.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу іони міді(II) застосовують як каталізатор, що містить мідь.

У ще одному варіанті здійснення даного винаходу металева мідь застосовують як каталізатор, що містить мідь.

Придатними кількостями каталізаторів, що містять мідь є, наприклад, від 0,01 до 2 екв., переважно - від 0,05 до 1 екв., більш переважно - від 0,05 до 0,5 екв., ще більш переважно - від 0,05 до 0,2 екв., найбільше переважно - від 0,05 до 0,1 екв. Більш кращий варіант здійснення даного винаходу, в якому використовують від 0,05 до 0,2 екв. каталізатора, що містить мідь є особливо придатним для великомасштабного виробництва, оскільки утворюються лише невеликі кількості відходів, що містять солі міді.

У контексті даного винаходу "водне середовище" переважно означає рідке реакційне середовище, у якому основним компонентом є вода. Едукти, продукти, реагенти або проміжні продукти можна розчинити, суспендувати або емульгувати у зазначеному водному середовищі.

Кислотами, що підходять для застосування в способі, запропонованому в даному винаході, є неорганічні кислоти, у яких аніоном є бром або інертний аніон, такі як бромистоводнева кислота або сірчана кислота, органічні кислоти, такі як оцтова кислота або їх суміші. Кращою кислотою є бромистоводнева кислота.

Кількості кислоти, що підходять для способу, запропонованого в даному винаході, становить, наприклад, від 1,5 до 5 екв., переважно - від 1,5 до 4,0 екв., найбільше переважно - від 2,6 до 4,0 екв.

Спосіб, запропонований у даному винаході, краще здійснювати при температурі в діапазоні від 10 до 100 °C, більш переважно - при температурі в діапазоні від 30 до 100 °C, ще більш переважно - при температурі в діапазоні від 30 до 100 °C, найбільше переважно - при температурі в діапазоні від 35 до 65 °C.

В одному варіанті здійснення даного винаходу після утворення продукту реакції реакційну суміш нагрівають до температури, що перевищує температуру плавлення продукту реакції. Цей варіант здійснення даного винаходу можна використовувати для одержання 1-бром-2,3-дихлорбензолу, який має температуру плавлення, рівну близько 60 °C. При нагріванні реакційної суміші після утво-

рення 1-бром-2,3-дихлорбензолу до 65 °С спочатку твердий продукт, що перебуває у водній суспензії, перетворюється в розплавлену рідину, і його легко відокремити шляхом розділення фаз.

Фахівець у даній області техніки повинен розуміти, що необхідний заміщений бензол можна екстрагувати з водної реакційної суспензії шляхом додавання придатного, що не змішується з водою ароматичного органічного розчинника, такого як толуол, або галогенованого аліфатичного розчинника, такого як метиленхлорид або хлороформ, або аліфатичного органічного розчинника, переважно - (цикло)аліфатичного вуглеводню, такого як гексан або циклогексан. Потім органічну фазу можна екстрагувати з реакційної суміші шляхом розділення фаз і продукт можна виділити шляхом відногу органічного розчинника.

Тривалість проведення реакції в способі, запропонованому в даному винаході, переважно становить від 1 до 24 год., більш переважно - від 2 до 16 год., ще більш переважно - від 2 до 5 год.

У контексті даного винаходу "однореакторна реакція" означає, що спосіб діазотування й бромовання, запропоновані у даному винаході, проводять без заміни реактора. В одному варіанті здійснення даного винаходу, обробку продукту реакції проводять у додатковому реакторі, наприклад, у реакторі, що підходить для вакуумної перегонки, якщо продукт реакції очищають за допомогою вакуумної перегонки.

Додавання неорганічного нітриту до сполуки формули II у кислому водному середовищі в присутності броміду й каталізатора, що містить мідь, приводить до того, що проміжний арилдіазоній є короткоживучим і вступає в реакцію *in situ* з утворенням сполуки формули I у тому ж реакторі без виділення проміжного арилдіазонію.

В одному варіанті здійснення даного винаходу, неорганічний нітрит додають до суміші сполуки формули II, броміду й каталізатора, що містить мідь в кислому водному середовищі. Зокрема, у цьому варіанті здійснення в зазначеній суміші сполука формули II, бромід і каталізатор, що містить мідь присутні у відповідних необхідних кількостях, потрібних для використання в способі, запропонованого в даному винаході.

У цьому варіанті здійснення особливо переважно, якщо цей неорганічний нітрит додають у вигляді водного розчину.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу, неорганічний нітрит додають до суміші сполуки формули II у кислому водному середовищі у вигляді суміші, що містить неорганічний нітрит, бромід і каталізатор, що містить мідь.

У ще одному варіанті здійснення даного винаходу, неорганічний нітрит додають до суміші сполуки формули II і броміду в кислому водному середовищі у вигляді суміші, що містить неорганічний нітрит і каталізатор, що містить мідь.

У ще одному варіанті здійснення даного винаходу, неорганічний нітрит додають до суміші сполуки формули II і каталізатора, що містить мідь в кислому водному середовищі у вигляді суміші, що містить неорганічний нітрит і бромід.

Сполуки формули II є відомими або їх можна одержати за методиками, аналогічними відомим у даній області техніки.

Даний винахід ілюструється за допомогою наведених нижче прикладів.

Приклад P1: Одержання 1-бром-2,3-дихлорбензолу (сполука A1)

32,7 г 2, 3-дихлораніліну (0,20 моля) додають до суміші 21,4 г NaBr (0,20 моля, 1,0 екв.), 110,0 г 48 % водного розчину HBr (0,66 моля, 3,3 екв.) і 70 мл води при 30-45 °С. Суміш перемішують протягом 15 хв. при 30-45 °С і потім нагрівають до 60 °С. Потім додають 2,9 г Cu(I)Br (0,02 моля, 0,10 екв.) і суміш перемішують протягом 15 хв. при 60 °С. Після цього водний розчин NaNO₂ (40 % водний розчин, 37,6 г, 0,22 моля, 1,1 екв.) додають шляхом введення під поверхню протягом 2 год. при 60-65 °С. Реакційну суміш перемішують протягом 30 хв. при 60-65 °С. Органічну фазу, що містить продукт реакції, відокремлюють від водної фази й прохолоджують до температури навколишнього середовища, що призводить до затвердіння продукту реакції. Рідину, що залишилася, відокремлюють і неочищений продукт двічі промивають за допомогою 10 мл води й сушать у вакуумі. Одержують 44,0 г (89 % від теоретичного виходу) 1-бром-2,3-дихлорбензолу у вигляді світло-коричневої твердої речовини (чистота: 91 %). Для додаткового вивчення неочищений продукт очищають за допомогою вакуумної перегонки (130°C/20 мм рт.ст.). Одержують 38,0 г (84 % від теоретичного виходу) чистого 1-бром-2,3-дихлорбензолу у вигляді білої кристалічної речовини.

Приклад P2: Одержання 1-бром-2,3-дихлорбензолу (сполука A1)

32,7 г 2, 3-дихлораніліну (0,20 моля) додають до суміші 168,5 г 48 % водного розчину HBr (1,0 моля, 5,0 екв.) і 40 мл води при 30-40 °С. Суміш перемішують протягом 15 хв. при 30-40 °С і потім нагрівають до 45°C. Потім додають 2,9 г Cu(I)Br (0,02 моля, 0,10 екв.) і суміш перемішують протягом 15 хв. при 45 °С. Після цього водний розчин NaNO₂ (40 % водний розчин, 35,6 г, 0,21 моля, 1,0 екв.) додають шляхом введення під поверхню протягом 2 год. при 45 °С. Реакційну суміш перемішують протягом 30 хв. при 45 °С. Після цього реакційну суміш нагрівають до 60-65 °С. Органічну фазу, що містить продукт реакції, відокремлюють від водної фази й охолоджують до температури навколишнього середовища, що приводить до затвердіння продукту реакції. Рідину, що залишилася, відокремлюють і неочищений продукт двічі промивають за допомогою 10 мл води й сушать у вакуумі. Одержують 40,0 г (80% від теоретичного виходу) 1-бром-2,3-дихлорбензолу у вигляді світло-коричневої твердої речовини (чистота: 90%).

Приклад P3: Одержання 1-бром-2,3-дихлорбензолу (сполука A1)

32,7 г 2, 3-дихлораніліну (0,20 моля) додають до суміші 21,4 г NaBr (0,20 моля, 1,0 екв.), 110,0 г 48 % водного розчину HBr (0,66 моля, 3,3 екв.) і 70 мл води при 30-40 °С. Суміш перемішують протягом 15 хв. при 30-40 °С і потім нагрівають до 45 °С. Потім додають 5,1 г CuSO₄·5H₂O (0,02 моля, 0,10

екв.) і суміш перемішують протягом 15 хв. при 45 °С. Після цього водний розчин NaNO_2 (40 % водний розчин, 37,6 г, 0,22 моля, 1,1 екв.) додають шляхом введення під поверхню протягом 2 год. при 45 °С. Реакційну суміш перемішують протягом 30 хв. при 45 °С. Після цього реакційну суміш нагрівають до 60-65 °С. Органічну фазу, що містить продукт реакції, відокремлюють від водної фази й охолоджують до температури навколишнього середовища, що приводить до затвердіння продукту реакції. Рідину, що залишилася, відокремлюють і неочищений продукт двічі промивають за допомогою 10 мл води й сушать у вакуумі. Одержують 44,0 г (83% від теоретичного виходу) 1-бром-2,3-дихлорбензолу у вигляді світло-коричневої твердої речовини (чистота: 85%).

Приклад Р4: Одержання 1-бром-2,3-дихлорбензолу (сполука А1)

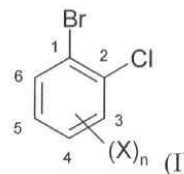
163 г 2, 3-дихлораніліну (1,0 моля) додають до суміші 3250 г 30 % водного розчину HBr (12,0 моля) і 25,4 г порошкоподібної міді із частками розміром приблизно 45 мкм при 35-37 °С. Суміш перемішують протягом 15 хв. при 35-37 °С. Потім 766 г водного розчину NaNO_2 (40% водний розчин, 4,44 моля) додають шляхом введення під поверхню протягом 3 год. при 35 °С. Одночасно з додаванням нітриту натрію додають 489 г 2, 3-дихлораніліну (3,0 моля) протягом 2,5 год. при такій же температурі. Додавання дихлораніліну починають через 15 хв. після початку додавання нітриту натрію. Після закінчення додавання всіх речовин реакційну суміш перемішують протягом 30 хв. при 35 °С. Потім реакційну суміш нагрівають до 60-65 °С. Органічну фазу, що містить продукт реакції, відокремлюють від водної фази. Рідину, що залишилася, відокремлюють і неочищений продукт двічі промивають за допомогою 200 мл води. Одержують 792,2 г неочищеного твердого 1-

бром-2,3-дихлорбензолу (87,7% від теоретичного виходу) чистотою 86,2%).

Відповідно до наведених вище прикладів можна одержати такі сполуки формули I:

Таблиця 1

Сполуки формули I



Сполука №	(X) _n
A1	3-Cl
A2	6-Cl
A3	3-F
A4	6-F
A5	4-F
A6	4-Cl
A7	4,6-ди-Cl
A8	4,6-ди-F

Спосіб, запропонований у даному винаході, дозволяє одержувати заміщені орто-хлорбромбензоли регульованим чином, з високим виходом, з високим ступенем регіоселективності й з низькими витратами.

Спосіб, запропонований у даному винаході, при бажанні дозволяє одержувати заміщені орто-хлорбромбензоли без використання органічного розчинника.

Вихідні речовини для способу, запропонованого в даному винаході, відрізняються легкою доступністю й простотою застосування, а також є недорогими.