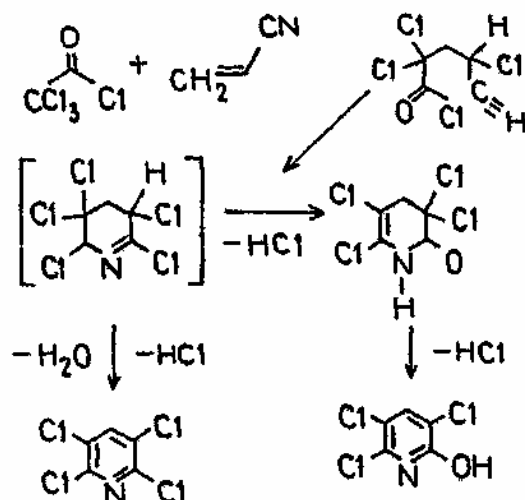


Изобретение касается улучшенного способа получения 3,5,6-трихлорпиридин-2-ола. 3,5,6-Трихлорпиридин-2-ол является промежуточным продуктом при получении некоторых пестицидов, например хлорпирифоса, хлорпирифосметила и триклопира.

Известен способ получения смеси 2,3,5,6-тетрахлорпиридина и 3,5,6-трихлорпиридин-2-ола в реакции трихлорацетилхлорида с акрилонитрилом в присутствии катализатора [1].

Продукты образуются в ходе следующих реакций (схема 1):



Хотя приведенный ряд реакций преимущественно проводится в ходе одной операции и в замкнутой системе под давлением, общий выход 2,3,5,6-тетрахлорпиридина и 3,5,6-пиридин-2-ола не слишком высок. Кроме того, в реакции обычно образуется смесь двух продуктов, которую необходимо разделить или обработать на последующих стадиях с превращением одного продукта в другой.

Изобретение направлено на улучшенный способ получения 3,5,6-трихлорпиридин-2-ола, включающий следующие стадии:

а) реакцию трихлорацетилхлорида с акрилонитрилом при 50-140°C в присутствии каталитического количества меди или соли меди (I) с образованием 2,2,4-трихлор-4-цианобутаноилхлорида с одновременным удалением образующегося HCl путем кипячения смеси;

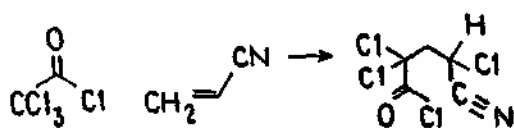
б) реакцию 2,2,4-трихлор-4-цианобутаноилхлорида в инертном органическом растворителе с безводным HCl под давлением 136-1480 кПа и температуре от комнатной до 100°C с циклизацией бутаноилхлорида в 3,3,4,6-тетрахлор-3,4-дигидропиридин-2-он;

с) реакцию 3,3,5,6-тетрахлор-3,4-дигидропиридин-2-она с хлорид-ионом в инертном органическом растворителе с образованием 3,5,6-трихлорпиридин-2-ола.

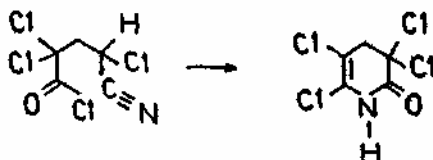
Изобретение также направлено на различные улучшения способа, касающиеся отдельных стадий.

Найдено, что 3,5,6-трихлорпиридин-2-ол может быть получен с высоким выходом и без образования побочного тетрахлорпиридина проведением реакции присоединения, циклизации и ароматизации по отдельности.

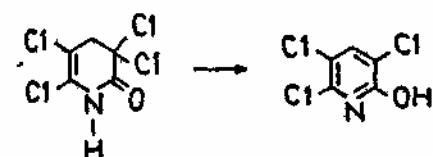
ПРИСОЕДИНЕНИЕ



ЦИКЛИЗАЦИЯ



АРОМАТИЗАЦИЯ



В первой реакции, т.е. в реакции присоединения трихлорацетилхлорида к акрилонитрилу, образуется

2,2,4-трихлор-4-цианобутаноилхлорид, циклизующийся в присутствии HCl. Циклизация промежуточного соединения в зависимости оттого, удаляется ли HCl или H₂O, может давать один из трех продуктов: 3,3,5,6-тетрахлор-3,4-дигидро-пиридин-2-ол, 3,5,6-трихлорпиридин-2-ол или 2,3,5,6-тетрахлорпиридин.

Найдено, что вода, получаемая во время образования тетрахлорпиридина, является основным фактором, влияющим на снижение выходов вследствие многочисленных побочных реакций. Вода может образовываться в течение процесса циклизации, который сам по себе катализируется кислотами. Изобретение предоставляет способ достижения лучших выходов путем удаления HCl, образующегося на стадии присоединения при разложении реагентов. Для удобства HCl удаляют, вследствие чего образование воды предотвращается предпочтительно проведением реакции присоединения в условиях дефлегмации.

Трихлорацетилхлорид (TCAC) и акрилонитрил (VCN), являются продажными продуктами и перед использованием обычно перегоняются. Трихлорацетилхлорид и акрилонитрил могут подвергаться реакции в молярных соотношениях в пределах от стехиометрического, т.е. 1:1, до 2-3-кратного избытка любого из реагентов, т.е. (1:3)- (3:1) VcN/TCAC. Предпочитаются обычно соотношения VcN/TCAC 1,1-1,3.

Реакцию присоединения проводят в присутствии каталитического количества соли меди (I) в инертной атмосфере, например в азоте или аргоне. Соли меди (I), которые могут быть использованы, включают, например, хлорид, бромид, йодид, оксид или ацетат, предпочтительно галогениды. Катализаторы, которые частично окисляются до состояния окисления меди (II) или гидратируются, менее эффективны по сравнению с чистыми продуктами. Успешно может применяться добавление металлической меди, которая сама по себе может окисляться до состояния окисления меди (I) при одновременном предотвращении дальнейшего окисления до состояния окисления меди (II). Медный катализатор обычно применяется в количестве 0,005-0,05 моль катализатора на 1 моль трихлорацетилхлорида, хотя могут применяться и большие количества.

Реакция присоединения может осуществляться в чистом виде или в присутствии инертного растворителя. Алкилнитрилы, такие как ацетонитрил, обычно используются в катализируемых соединениями меди (I) реакциях присоединения полигалогенидных соединений к олефинам. Однако добавление ацетонитрила к реакционной смеси не приводит к какому-либо благоприятному эффекту. Поэтому реакция предпочтительно проводится в чистом виде или с избытком TCAC или VCN, эффективно служащих в качестве растворителя. Трихлорацетилхлорид может быть получен в промышленном масштабе фотохимическим окислением перхлорэтилена. Полученный этим способом TCAC содержит обычно около 15% остаточного перхлорэтилена, который не оказывает отрицательного влияния на реакцию присоединения.

Для предотвращения образования HCl за счет преждевременной циклизации 2,2,4-трихлор-4-цианобутаноилхлорида температуру реакции необходимо поддерживать в пределах 50-140°C. Для удаления образующегося при разложении TCAC HCl реакцию проводят в условиях дефлегмации. Температура дефлегмации определяется составом смеси. В идеальном случае температуру следует поддерживать в пределах 70-120°C, предпочтительно 80-150°C. Предпочтительный интервал температур находится между точками кипения VCN и TCAC при атмосферном давлении. При проведении реакции в чистом виде или при использовании избытка VCN или TCAC в качестве эффективного растворителя температура дефлегмации постепенно возрастает по мере превращения низкокипящих реагентов в высококипящие продукты.

Реакция присоединения предпочтительно проводится в инертной атмосфере, например в атмосфере азота или аргона. Хотя реакция проводится удобно при атмосферном давлении, она предпочтительно проводится при несколько повышенных давлениях до 136 кПа (5 фунт./кв.дюйм) инертного газа, что способствует поддержанию реакционной смеси сухой.

При обычном проведении реакции свежеперегнанный TCAC, VCN и безводный CuCl нагреваются при дефлегмации в атмосфере азота. По окончании реакции присоединения (обычно через 8-48 ч) полученный 2,2,4-трихлорбутаноилхлорид может быть выделен обычными способами. Продукт может быть удобно выделен, например, испарением летучих TCAC или VCN, добавлением соответствующего растворителя, в котором нерастворим оработанный медный катализатор и в котором может быть осуществлена последующая реакция циклизации, и удалением катализатора фильтрованием. Подходящие растворители включают ароматические углеводороды, галогенированные углеводороды и эфиры карбоновых кислот. При выпаривании растворителя может быть получен продукт с чистотой выше 90%. Альтернативно полученный в результате фильтрат может использоваться непосредственно на последующей стадии циклизации.

Циклизация 2,2,4-трихлор-4-цианобутаноилхлорида в 3,3,5,6-тетрахлор-3,4-дигидропиридин-2-он катализируется кислотами предпочтительно в безводном состоянии. Циклизация удобно осуществляется, например, с помощью реакции 2,2,4-трихлор-4-цианобутаноилхлорида с безводным HCl. Простое пропускание безводного HCl в 2,2,4-трихлор-4-цианобутаноилхлорид в отсутствие растворителя при атмосферном давлении не приводит к циклизации. Поскольку повышенные температуры приводят к увеличению количеств продуктов дегидратации и тетрахлорпиридина, рекомендуется поддерживать температуру ниже 100°C. Реакция циклизации эффективно протекает при температуре от комнатной до 100°C, предпочтительно при 40-60°C. Для сохранения подвижности реакционной смеси при температуре ниже температуры плавления продукта и для обеспечения эффективного контакта безводного HCl с реакционной смесью предпочтительно проводить циклизацию под давлением в присутствии растворителя. Обычно применяют давления от 136 до 1480 кПа (5-200 фунт./кв.дюйм), предпочтительного от 273 до 1135 кПа (25-150 фунт./кв. дюйм).

Подходящие для реакции циклизации растворители включают ароматические углеводороды, галогенированные углеводороды и эфиры карбоновых кислот. Примеры подходящих растворителей каждого класса включают (но не ограничиваются ими) толуол и ксилолы; хлористый метилен, этилен-дихлорид (ЭДХ), перхлорэтилен (ПХЭ); и этилацетат.

Реакция циклизации может удобно проводиться периодическим или непрерывным способом в змеевиковом реакторе. При обычном проведении реакции 2,2,4-трихлор-4-цианобутаноилхлорид разбавляют соответствующим растворителем в закрытом сосуде под давлением и в сосуде создают необходимое давление с помощью безводного HCl. Реакционную смесь перемешивают при соответствующей температуре

до тех пор, пока не завершится реакция, обычно в течение 1-3 ч. Давление в сосуде сбрасывают и полученный продукт - 3,3,5,6-тетрахлор-3,4-дигидропиридин-2-он может отделяться обычными способами. Например, выпаривание растворителя дает сырой твердый продукт, который может суспендироваться с алифатическим углеводородом, например гексаном, и затем продукт отделяется фильтрованием. Полученный в результате продукт достаточно чист, чтобы после сушки использоваться на последующей стадии ароматизации. Альтернативно сырая реакционная смесь может использоваться непосредственно сразу же после стравливания и удаления HCl.

Ароматизация 3,3,5,6-тетрахлор-3,4-дигидропиридин-2-она в 3,5,6-трихлорпиридин-2-ол может быть осуществлена различными способами. К числу наиболее эффективных методик относится обработка в двухфазной системе водным основанием или обработка хлорид-ионом в органическом растворителе.

Поскольку целевой 3,5,6-трихлорпиридин-2-ол часто применяют в виде натриевой соли, очень удобно проводить ароматизацию обработкой водными щелочными растворами. Реакция предпочтительно проводится в двухфазной системе с использованием не смешиваемого с водой органического растворителя. Подходящие для реакции ароматизации растворители включают ароматические углеводороды, галоидированные углеводороды и эфиры карбоновых кислот. Примеры подходящих растворителей каждого класса включают (но без ограничения только ими): толуол и ксилолы; хлористый метилен, этилендихлорид и перхлорэтилен; и этилацетат. Предпочтительно применять те же растворители, что и в реакции циклизации.

Реакция ароматизации требует применения по меньшей мере двух эквивалентов основания на эквивалент 3,3,5,6-тетрахлор-3,4-дигидропиридин-2-она. Один эквивалент необходимо для отщепления одного моля HCl, а второй эквивалент расходуется при превращении пиридинола в пиридинат. При желании основание может использоваться и в больших количествах. Подходящие основания включают (но не ограничиваются ими) гидроксиды и карбонаты щелочных металлов. Обычно предпочтительны карбонаты калия или натрия, в особенности в случае использования эфиров карбоновых кислот в качестве растворителей, которые восприимчивы к реакции с разбавленным каустиком при комнатной температуре.

При обычном проведении реакции основание, дигидропиридон, растворитель и вода вводятся в контакт при перемешивании при температуре от комнатной до 100°C или температуре дефлегмации смеси. По окончании реакции (как правило, через 2-4 ч) 3,5,6-трихлорпиридин-2-ол выделяют стандартными методами. К примеру, трихлорпиридинол может быть легко выделен подкислением реакционной смеси и отделением органической фазы. После сушки органического раствора выпаривание растворителя дает целевой пиридинол. Если желательно получить щелочнометаллическую соль трихлорпиридинола, водный раствор пиридината может быть получен простым отделением водной фазы.

Реакция ароматизации может осуществляться с помощью обработки 3,3,5,6-тетрахлор-3,4-дигидропиридин-2-она хлорид-ионом в инертном органическом растворителе. Хлорид-ион может быть добавлен непосредственно или может быть образован на месте при иницировании отщепления HCl от пиридола. Поскольку хлорид-ион образуется за счет отщепления HCl от субстрата, требуются лишь каталитические количества хлорид-иона или вещества, способного иницировать отщепление HCl. Подходящие катализаторы, отвечающие приведенному определению, включают (но не ограничиваются ими) следующие типы материалов: третичные или ароматические амины, например триалкиламины, пиридин, пикколины или лютидины, четвертичные соли аммония или фосфония, например тетра-алкил- или ариламмония- или фосфонийгалогениды, комплексы краун-эфиров, например 18-краун-6/KCl и ионообменные смолы, в частности аминовые смолы, например MSA-1 Дай ионообменная смола. Конкретные примеры подходящих веществ включают тетрабутиламмонийгалогениды, тетрафенилфосфонийгалогениды, монилтрифенилфосфонийгалогениды, бензилтриэтиламмонийгалогениды, пиридинийгалогениды и поли(4-винилпиридин). К числу предпочтительных катализаторов относятся MSA-1 Дай ионообменная смола и тетрабутиламмонийхлорид. Эти катализаторы обычно применяют в количестве, соответствующем 0,002-0,2 моль катализатора на 1 моль 3,3,5,6-тетрахлор-3,4-дигидропиридин-2-она, предпочтительно 0,005-0,05 моль катализатора на 1 моль дигидропиридинола.

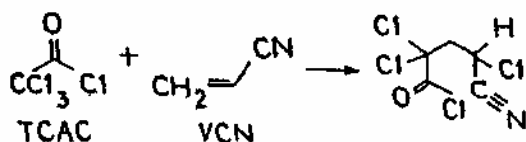
Подходящие растворители для реакции ароматизации включают те же ароматические углеводороды, галоидированные углеводороды и эфиры карбоновых кислот, что и применяемые на предшествующих стадиях. Особенно предпочитается для этой реакции перхлорэтилен.

Реакцию осуществляют при 40-120°C, предпочтительно при температуре дефлегмации смеси.

При типичном проведении реакции 3,3,5,6-тетрахлор-3,4-пиридин-2-он контактируют с катализатором и растворителем и реакционную смесь нагревают до дефлегмации. По окончании реакции, обычно через 1-3 ч, целевой 3,5,6-трихлорпиридин-2-ол может быть выделен стандартными методами. Например, в случае использования нерастворимого катализатора, такого как MSA-1 Дай ионообменная смола, катализатор может быть удален фильтрованием в горячем состоянии, после чего может быть регенерирован и рециклизован в последующие реакции. После удаления катализатора реакционный раствор может охлаждаться для кристаллизации трихлорпиридинола, который затем отделяется с помощью фильтрования. При использовании растворимого катализатора, такого как тетрабутиламмонийхлорид, реакционная смесь может быть охлаждена для кристаллизации трихлорпиридинола, который отделяют фильтрованием. Содержащий растворимый катализатор фильтрат может быть непосредственно рециклизован.

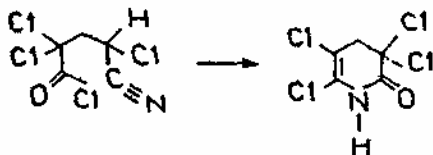
Изобретение иллюстрируется следующими примерами, которые, однако, не предназначены для ограничения объема изобретения.

Пример 1. Присоединение трихлорацетилхлорида к акрилонитрилу



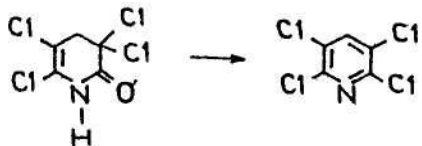
Свежеперегнанный трихлорацетилхлорид (TCAC), акрилонитрил (VCN) и безводный катализатор нагревают в условиях дефлегмации в атмосфере азота. Процент конверсии определяют отбором, охлаждением, фильтрованием и анализом образцов с помощью газовой хроматографии (ГХ) или спектроскопией ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Продукт реакции отделяют охлаждением реакционной смеси, испарением летучих исходных соединений и удалением катализатора фильтрованием. Полученные результаты приведены в табл. 1.

Пример 2. Циклизация 2,2,4-трихлор-4-цианобутаноилхлорида



Циклизацию проводят в сосуде Hastelloy C Boneb на 600 мл, снабженном магнитной мешалкой. 2,2,4-Трихлор-4-цианобутаноилхлорид разбавляют соответствующим растворителем и в сосуде создают необходимое давление с помощью безводного HCl. После перемешивания в течение заданного времени давление в сосуде стравливают и содержимое переносят в круглодонную колбу для испарения в роторном испарителе. Содержимое колбы суспендируют с гексаном для облегчения отделения продукта фильтрованием. Полученные результаты приведены в табл. 2.

Пример 3. Ароматизация 3,3,5,6-тетрахлор-3,4-дигидропиридин-2-она (в двухфазной системе)



В обычном эксперименте 23,3 г (0,1 моль) дигидропиридоны, 233 мл этилацетата, 233 мл воды и 0,3 моль основания перемешивают (магнитная мешалка) и нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь подкисляют концентрированной HCl и органическую фазу отделяют и сушат над MgSO₄. После фильтрования из фильтрата испарением получают целевой продукт. Полученные результаты приведены в табл. 3.

Пример 4. Ароматизация 3,3,5,6-тетрахлор-3,4-дигидропиридин-2-она (неводная).

В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 25 мл добавляют 5 г 3,3,5,6-тетрахлор-3,4-дигидропиридин-2-она, 0,1 г катализатора и 25 мл растворителя. Реакционную смесь нагревают до дефлегмации, ход реакции контролируют с помощью ГХ. Продукт выделяют фильтрованием. В каждом случае выход выделенного продукта составлял по меньшей мере 90 %. В табл. 4 указаны применяемые катализаторы и растворители.

Пример 5. Последовательная циклизация-ароматизация.

Циклизацию проводят в сосуде Hastelloy емкостью 600 мл, снабженном магнитной мешалкой. 2,2,4-Трихлор-4-цианобутаноилхлорид (аддукт) разбавляют 150 мл перхлорэтилена и в сосуде создают давление до 150 фунт./кв.дюйм (1135 кПа) добавлением безводного HCl. После перемешивания в течение 2 ч при указанной температуре давление в сосуде стравливают и содержимое с помощью дополнительных 100 мл перхлорэтилена переносят в круглодонную колбу, содержащую MSA-1 Дау ионообменную смолу. Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 1,5 ч, твердый катализатор удаляют фильтрованием в горячем состоянии. Фильтрат охлаждают для кристаллизации 3,5,6-трихлорпиридин-2-ола, который отфильтровывают и сушат. Полученные результаты приведены в табл. 5.

Таблица 1

Получение 2,2,4-трихлор-4-цианобутаноилхлорида из трихлорацетилхлорида (TCAC) и акрилонитрила (VCN)

TCAC, моль	VCN, моль	Катализатор, г		Время, ч	Выход, %	
					Анализ	Выделено
1,0	0,5	—	1,12	44	69	—
1,0	0,5	—	2,24	48	95	—
1,0	0,5	—	4,48	45	94	—
0,5	1,0	—	2,24	24	—	70
0,5	1,5	—	2,2	24	—	78
1,0	0,4	—	2,24	48	—	77
1,0	0,4	1,45	2,24	24	—	76
1,0	0,4	2,90	—	24	66	65
0,48 ^{а)}	0,3	1,90	2,24	16	59	58
0,48 ^{а)}	0,38	1,90	2,24	16	59	61
0,48 ^{а)}	0,49	1,90	2,24	9	50	53
0,48 ^{а)}	0,37	1,90	2,2	12	51	52
0,48	0,39	1,45	2,24	10	45	45
0,48	0,49	1,45	2,24	10	51	48
0,48	0,59	1,45	2,24	10	65	62
0,48	0,65	1,45	2,24	10	67	66

а) TCAC дополнительно содержит 15 мас. % перхлорэтилена.

Таблица 2

Циклизация 2,2,4-трихлор-4-цианобутаноилхлорида в 3,3,5,6-тетрахлор-3,4-дигидропиридин-2-он

Растворитель	Температура, °C	Время, ч	Давление HCl, фунт/кв.дюйм (кПа)	Выход, %
ЭДХ ^{а)}	25	16	200/1480/	93
ЭДХ ^{а)}	25	1,5	100/790/	92
ЭДХ ^{а)}	25	2	100/790/	97
ЭДХ ^{а)}	25	2	100/790/	97

а) Этилендихлорид.

Таблица 3

Ароматизация 3,3,5,6-тетрахлор-3,4-дигидропиридин-2-она в 3,5,6-трихлорпиридин-2-ол в водной двухфазной системе

Основание	Время, ч	Растворители	Температура	Выход, %
NaOH	20+	ЭДХ/H ₂ O	Комнатная	100
Na ₂ CO ₃	20	ЭА/H ₂ O	"	98
Na ₂ CO ₃	20	ЭА/H ₂ O	"	97
Na ₂ CO ₃	2	ЭА/H ₂ O	"	94
Na ₂ CO ₃	2	ЭА/H ₂ O	"	94

Примечание.

1. ЭДХ — этилендихлорид.

2. ЭА — этилацетат.

Таблица 4

Катализаторы и растворители, используемые при неводной ароматизации 3,3,5,6-тетрахлор-3,4-дигидропиридин-2-она

Катализатор	Растворитель
2-Пиколин	Толуол
2,6-Дутидин	о-ксилол
Тетрабутиламмонийфторид	Перхлорэтилен
Тетрабутиламмонийаммонийхлорид ^{а)}	"
Тетрабутиламмонийбромид	"
Тетрабутиламмониййодид	"
Тетрабутиламмонийцианид	"
Тетрафенилфосфонийхлорид	"
Тетрафенилфосфонийбромид	"
Тетрафенилфосфонийацетат	"
н-Нонилтрифенилфосфонийбромид	"
MSA-1Дау ионообменная смола ^{б)}	"
Бензилтриэтиламмонийхлорид	"
Пиридинийхлорид	"
Поли(4-винилпиридин)	"
18-Краун-6/KCl	"

а) Рециркуляция 5 раз.

б) Рециркуляция 10 раз.

Таблица 5

Циклизация-ароматизация

Циклизация		Ароматизация	
Аддукт, г	Температура, °C	MSA-смола, г	Выход, %
61	25	3,2	86
72	50	3,2	87
64	50	3,2	91