



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 109564

(13) C2

(51) МПК

C07D 295/084 (2006.01)

C07C 209/22 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

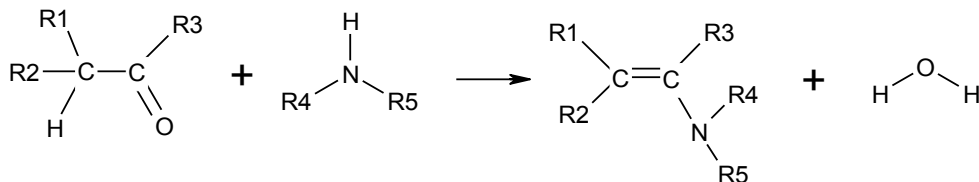
(21) Номер заявки:	а 2013 08356	(72) Винахідник(и):	Бленд Дуглас К. (US), Тойзен Тодд Уілльям (US)
(22) Дата подання заявки:	23.11.2011	(73) Власник(и):	ДАУ АГРОСАЙЄНСІЗ ЕЛЕЛСІ, 9330 Zionsville Road, Indianapolis, IN 46268, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.09.2015	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/419,300	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2009/007460 A2, 15.01.2009 US 3 074 940 A, 22.01.1963 US 2010/0004457 A1, 07.01.2010 US 3 865 791 A, 11.02.1975
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	03.12.2010		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	27.08.2013, Бюл.№ 16		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.09.2015, Бюл.№ 17		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2011/061983, 23.11.2011		

## (54) СПОСОБИ ОТРИМАННЯ ЕНАМІНІВ

## (57) Реферат:

Винахід, розкритий в даному документі, стосується сфери способів отримання енамінів, для яких R1, R2, R3, R4, R5 і додаткова інформація розкриті в даній заявці.

Схема 1



UA 109564 C2



## СПОСОБИ ОТРИМАННЯ ЕНАМІНІВ

## Перехресне посилання на споріднені заявки

Дана заявка заявляє пріоритет попередньої заявки США 61/419300, поданої 3 грудня 2010 року. Повний зміст попередньої заявки таким шляхом включений посиланням в дану заявку.

5      Галузь техніки, до якої належить винахід

Винахід, розкритий в даному документі, стосується сфери способів отримання енамінів.

## Попередній рівень техніки

Енаміни є дуже корисними молекулами. Вони використовувалися у множині реакцій, таких як, наприклад, електрофільне заміщення і приєднання, окислення і відновлення, і циклоприєднання (J. Kang, Y.R. Cho and J.H. Lee, Bull. Korean Chem. Soc. Vol 13, № 2, 1992).

Попередній спосіб отримання енамінів включав конденсацію альдегідів і кетонів з вторинними амінами (C. Mannich and H. Davidsen, Ber. 69, 2106 (1936)). Mannich і Davidsen відкрили, що реакція конденсації альдегіду з вторинним аміном могла бути проведена при температурі близько 0°C в присутності карбонату калію ( $K_2CO_3$ ), але однак, реакція конденсації кетону з вторинним аміном вимагала використання оксиду кальцію ( $CaO$ ) і підвищених температур. Пізніше Herr і Heyl відкрили, що даний тип реакції конденсації міг бути вдосконалений видаленням води ( $H_2O$ ) під час азеотропної відгонки з бензолом (M.F. Herr and F.W. Heyl, J. Am. Chem. Soc., 74, 3627 (1952); M.F. Herr and F.W. Heyl, J. Am. Chem. Soc., 75, 1918 (1953); M.F. Herr and F.W. Heyl, J. Am. Chem. Soc., 75, 5927 (1953); M.F. Herr and F.W. Heyl, J. Am. Chem. Soc., 77, 488 (1955)). Після даних публікацій були розкриті різні модифікації. Звичайно дані модифікації ґрунтуються на використанні реагентів для зневоднення, таких як  $K_2CO_3$ ,  $CaO$ , п-толуолсульфонова кислота ( $TsOH$ ), трифторид бору діетилетерат ( $BF_3 \cdot OEt_2$ ), оцтова кислота ( $AcOH$ ), сульфат магнію ( $MgSO_4$ ), гідрид кальцію ( $CaH_2$ ), тетрахлорид титану ( $TiCl_4$ ) і молекулярні сита (див. вище J. Kang). Інші модифікації стосуються перетворення води хімічним шляхом у щось ще під час реакції конденсації (див. вище J. Kang). Розширений огляд величезного числа способів для отримання енамінів обговорений в "ENAMINES, Synthesis, Structure and Reactions", 2nd Edition, Edited by A.G. Cook, Chap. 2, (1988). Певні приклади способів для отримання енамінів можна знайти в наступних джерелах:

патент США 3074940, який розкриває, що деякі альдегіди утворюють азеотропи з водою, які можна використовувати для видалення реакційної води, утвореної протягом деяких реакцій конденсації енамінів;

патент США 3530120, який розкриває проведення деяких реакцій конденсації енамінів в інертній атмосфері з певними молекулами арсину;

патент США 5247091, який розкриває проведення деяких реакцій конденсації енамінів у водних середовищах;

S. Kaiser, S.P. Smidt, and A. Pfaltz, *Angew. Int. Ed.* 2006, 45, 5194-5197 - див. сторінки 10-11  
допоміжної інформації; і

WO 2009/007460 A2, див. сторінку 13, приклад 1.a

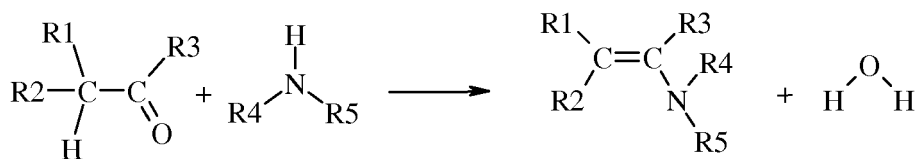
Енаміни, такі як 1-(3-тіобут-1-еніл)піролідін, є проміжними продуктами і застосовні для отримання деяких нових інсектицидів (див., наприклад, патентні публікації США 2005/0228027 і 2007/0203191). Сучасні відомі способи для отримання таких тіоенамінів не є ефективними для виготовлення таких енамінів з багатьох причин - існують проблеми по запобіганню тепловому розкладанню тіоенамінів, і хоч застосування карбонату калію як десиканту є ефективним, фільтрування такого десиканту представляє проблему при виробництві, більшому, ніж лабораторне. Таким чином, потрібний спосіб для видалення води під час даних типів реакцій конденсації без застосування твердих десикантів, або застосування температурних умов, які прискорюють теплове розкладання таких енамінів.

## Докладний опис винаходу

Загалом, способи, описані в даному документі, можна проілюструвати, як показано на схемі

1:

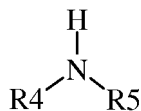
### Схема 1



Загалом, даний винахід являє собою спосіб, який включає:

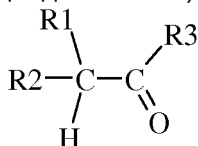
(A) взаємодію аміну і карбонілу в зоні реакції, яка містить розчинник, з утворенням енаміну і  $H_2O$ .

(1) де вказаний амін має наступну формулу



в якій кожний R4 і R5 незалежно вибраний з C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкоксіалкілу, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>арилалкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкіламіноалкілу, арилу і гетероарилу, або R4 і R5, взяті разом з N, являють собою 5- або 6-членне насичене або ненасичене кільце; і

(2) де вказаний карбоніл (тобто, альдегід або кетон) має наступну формулу



(а) в якій кожний R1 і R2 незалежно вибраний з C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкоксіалкілу, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>арилалкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкіламіноалкілу, арилу і гетероарилу, кожний з яких незалежно заміщений однією або декількома групами S-R6, де кожний R6 незалежно вибраний з C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкоксіалкілу, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>арилалкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкіламіноалкілу, арилу і гетероарилу, і

(b) в якій R3 вибраний з H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкоксіалкілу, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>арилалкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкіламіноалкілу, арилу і гетероарилу;

(3) де вказану взаємодію у вказаній реакційній зоні проводять в умовах дистиляції, які включають

(а) тиск від приблизно 100 паскалів (Па) до приблизно 120000 Па, і

(b) температуру приблизно нижчу, але переважно нижчу, ніж температура теплового розкладання вказаного енаміну під час вказаної взаємодії; і

(4) де вказаний розчинник на початковій стадії містить неполярну рідину з високою температурою кипіння, полярну рідину з високою температурою кипіння, і потім додатково містить H<sub>2</sub>O, отриману від конденсації вказаного аміну і вказаного карбонілу з отриманням вказаного енаміну; і

(В) видалення парової фази з вказаної реакційної зони, де вказана парова фаза містить H<sub>2</sub>O.

Можна застосовувати приблизно еквімолярні кількості вказаного аміну і карбонілу за даним способом, хоч можна використовувати надлишок одного або іншого компонента. Молярне відношення аміну до карбонілу може знаходитися в інтервалі від приблизно 0,9 до приблизно 1,2, однак віддають перевагу невеликому молярному надлишку аміну по відношенню до карбонілу, а саме, наприклад, молярне відношення більше ніж 1, але менше ніж приблизно 1,1.

Взаємодію проводять в присутності розчинника, який на початковій стадії містить:

(1) неполярну рідину з високою температурою кипіння, таку як рідкі вуглеводні, найбільш переважно ароматичні рідкі вуглеводні, такі як, наприклад, бензол, толуол або ксилол. У цей час толуол є переважною рідиною;

(2) полярну рідину з високою температурою кипіння, таку як ацетонітрил, етанол; і також

(3) додатково містить H<sub>2</sub>O, отриману в результаті конденсації вказаного аміну і вказаного карбонілу для того, щоб отримати вказаний енамін.

У іншому варіанті здійснення даного винаходу вказану взаємодію проводять в умовах дистиляції, які включають тиск від приблизно 1000 Па до приблизно 60000 Па і температуру від приблизно 10°C до приблизно 80°C.

У іншому варіанті здійснення даного винаходу вказану взаємодію проводять в умовах дистиляції, які включають тиск від приблизно 2500 Па до приблизно 30000 Па і температуру від приблизно 20°C до приблизно 70°C.

У іншому варіанті здійснення даного винаходу вказану взаємодію проводять в умовах дистиляції, які включають тиск від приблизно 5000 Па до приблизно 15000 Па і температуру від приблизно 25°C до приблизно 65°C. У іншому варіанті здійснення даного винаходу при отриманні 1-(3-метилсульфанілбут-1-еніл)піролідину переважна температура приблизно нижча температури теплового розкладання 1-(3-метилсульфанілбут-1-еніл)піролідину під час вказаної взаємодії.

У таких способах переважно видаляти H<sub>2</sub>O при умовах азеотропної відгонки. Це також переважно, якщо для видалення H<sub>2</sub>O не використовуються десиканти.

У іншому варіанті здійснення даного винаходу, R1 і R2 незалежно являють собою C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкіл, кожний з яких незалежно заміщений однією або декількома групами S-R6, де кожний R6 незалежно вибраний з C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкілу.

У іншому варіанті здійснення даного винаходу R3 являє собою Н.

У іншому варіанті здійснення даного винаходу кожний R4 і R5 незалежно вибраний з C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкілу і C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкілу. У іншому варіанті здійснення даного винаходу R4 і R5, взятих разом з N, являють собою 5- або 6-членне насичене або ненасичене кільце.

5 У іншому варіанті здійснення даного винаходу вказаний амін являє собою піролідін, і вказаний карбоніл являє собою 1-(3-метилсульфанілбут-1-еніл)піролідін.

#### ПРИКЛАДИ

Приклади даються для ілюстративних цілей і не повинні розглядатися як такі, що обмежують винахід, описаний в даному документі, тільки варіантами здійснення, розкритими в даних прикладах.

Порівняльний приклад:

Отримання 1-(3-метилтіобут-1-еніл)піролідину

15 Тригорлу круглодонну колбу об'ємом 250 мл з дистиляційною насадкою короткого прогону приєднували до колби-приймача, що містить конденсатор з охолодженням сумішшю ацетон-сухий лід. У дану реакційну посудину завантажували 19,8 г (0,28 моль) піролідину і потім 70 мл толуолу. Суміш охолоджували на бані лід-вода доти, поки температура внутрішньомолекулярної взаємодії в посудині не ставала рівною приблизно 3°C. Потім для системи використовували вакуум (приблизно 3300 Па), і потім в реакційну суміш безперервно додавали 94,4 г (0,14 моль) 3-метилтіобутаналу у вигляді 17,5 % мас. розчину в толуолі за допомогою шприца протягом однієї години. Температура внутрішньомолекулярної взаємодії підіймалася від 3°C аж до 18°C під час додавання розчину альдегіду. Дистиллят також збирали під час додавання альдегіду. Після закінчення додавання розчину 3-метилтіобутаналу, дистиляцію продовжували протягом додаткових 50 хвилин (хв...), поки температура внутрішньомолекулярної взаємодії в посудині не досягала 26°C. У цей час встановлювали вакуум до приблизно 2400 Па, і дистиляцію продовжували протягом додаткових 2,0 хв., поки температура внутрішньомолекулярної взаємодії в посудині не досягала 24°C. Дистиляцію зупиняли, і реакційну посудину підживлювали азотом. Реакційноздатні дистиляційні відстої відділяли з отриманням 74,91 г 1-(3-метилтіобут-1-еніл)піролідину у вигляді 28 % мас. жовтого розчину в толуолі. Спектроскопічний аналіз розчиненої суміші за допомогою протонного (<sup>1</sup>H) ЯМР (при використанні бензилацетату як внутрішнього стандарту) показав вихід в посудині, який дорівнює 84 %.

Приклад 1

Отримання 1-(3-метилтіобут-1-еніл)піролідину

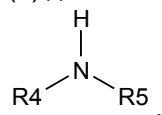
35 У 3-літрову тригорлу круглодонну колбу, забезпечену механічною мішалкою, дистиляційною насадкою короткого прогону і підживленням азотом, завантажували 61 г (0,86 моль) піролідину, потім 100 мл толуолу і 200 мл ацетонітрилу (33 % толуол в ацетонітрилі, об./об.). Суміш охолоджували на бані лід-вода, і потім в реакційну суміш безперервно додавали 558 г (0,78 моль) 3-метилтіобутаналу у вигляді 16,5 % мас. розчину в толуолі за допомогою лійки протягом 130 хв. Температуру внутрішньомолекулярної взаємодії встановлювали нижчою 7°C під час додавання альдегіду. Крижану баню видаляли, і для системи використовували тиск в приблизно 6600 Па. Реакційну суміш нагрівали аж до 15°C (температура в посудині), при якій починав збиратися верхній погон. Температуру внутрішньомолекулярної взаємодії підіймали доти, поки температура в посудині не досягала 33°C. Загальний час для дистиляції становив приблизно 1 годину. Реакційну суміш потім просочували азотом і потім охолоджували до температури навколишнього середовища. Збирали загальний дистилятний погон, який дорівнює 282,4 г. Реакційноздатні дистиляційні відстої збирали з отриманням приблизно 25,0 % мас. 1-(3-метилтіобут-1-еніл)піролідину у вигляді розчину в толуолі (вихід, виражений приблизно, який дорівнює 89 % з розрахунку на спектроскопію <sup>1</sup>H ЯМР при використанні бензилацетату як внутрішнього стандарту).

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб, який включає:

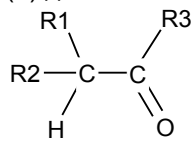
55 (А) взаємодію аміну і карбонілу в зоні реакції, яка містить розчинник, з утворенням енаміну і H<sub>2</sub>O,

(1) де вказаний амін має наступну формулу



в якій кожний R4 і R5 незалежно вибраний з C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкоксіалкілу, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>арилалкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкіламіноалкілу, арилу і гетероарилу, або R4 і R5, взяті разом з N, являють собою 5- або 6-членне насичене або ненасичене кільце; і

(2) де вказаний карбоніл (тобто, альдегід або кетон) має наступну формулу



5

(a) в якій кожний R1 і R2 незалежно вибраний з C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкоксіалкілу, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>арилалкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкіламіноалкілу, арилу і гетероарилу, кожний з яких незалежно заміщений однією або декількома групами S-R6, де кожний R6 незалежно вибраний з C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкоксіалкілу, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>арилалкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкіламіноалкілу, арилу і гетероарилу, і

10

(b) в якій R3 вибраний з H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкоксіалкілу, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>арилалкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкіламіноалкілу, арилу і гетероарилу;

(3) де вказану взаємодію, у вказаній реакційній зоні, проводять в умовах дистиляції, що включають:

15

(a) тиск від приблизно 100 паскалів (Па) до приблизно 120000 Па, і

(b) температуру, приблизно нижчу, але переважно нижчу, ніж температура теплового розкладання вказаного енаміну під час вказаної взаємодії; і

20

(4) де вказаний розчинник на початковій стадії містить неполярну рідину з високою температурою кипіння, полярну рідину з високою температурою кипіння, і потім додатково містить H<sub>2</sub>O, отриману в результаті конденсації вказаного аміну і вказаного карбонілу для утворення вказаного енаміну; і

(В) видалення парової фази з вказаної реакційної зони, де вказана парова фаза містить H<sub>2</sub>O.

2. Спосіб за п. 1, де в способі можна використовувати приблизно еквімолярні кількості вказаного аміну і вказаного карбонілу.

25

3. Спосіб за п. 1, в якому молярне відношення аміну до карбонілу дорівнює від приблизно 0,9 до приблизно 1,2.

4. Спосіб за п. 1, в якому молярне відношення аміну до карбонілу більше ніж 1, але менше ніж приблизно 1,1.

30

5. Спосіб за п. 1, в якому взаємодію проводять в присутності розчинника, який на початковій стадії містить вказану неполярну рідину з високою температурою кипіння, де вказана рідина являє собою бензол.

6. Спосіб за п. 1, в якому взаємодію проводять в присутності розчинника, який на початковій стадії містить вказану неполярну рідину з високою температурою кипіння, де вказана рідина являє собою толуол.

35

7. Спосіб за п. 1, в якому взаємодію проводять в присутності розчинника, який на початковій стадії містить вказану неполярну рідину з високою температурою кипіння, де вказана рідина являє собою ксилол.

8. Спосіб за п. 1, в якому взаємодію проводять в присутності розчинника, який на початковій стадії містить вказану полярну рідину з високою температурою кипіння, де вказана рідина являє собою ацетонітрил.

40

9. Спосіб за п. 1, в якому взаємодію проводять в присутності розчинника, який на початковій стадії містить вказану полярну рідину з високою температурою кипіння, де вказана рідина являє собою етанол.

10. Спосіб за п. 1, в якому вказану взаємодію проводять в умовах дистиляції, що включають тиск від приблизно 1000 Па до приблизно 60000 Па і температуру від приблизно 10 °C до приблизно 80 °C.

45

11. Спосіб за п. 1, в якому вказану взаємодію проводять в умовах дистиляції, що включають тиск від приблизно 2500 Па до приблизно 30000 Па і температуру від приблизно 20 °C до приблизно 70 °C.

50

12. Спосіб за п. 1, в якому вказану взаємодію проводять в умовах дистиляції, що включають тиск від приблизно 5000 Па до приблизно 15000 Па і температуру від приблизно 25 °C до приблизно 65 °C.

13. Спосіб за п. 1, в якому 1-(3-метилсульфанілбут-1-еніл)піролідін отримують при температурі приблизно нижче температури теплового розкладання 1-(3-метилсульфанілбут-1-еніл)піролідину.

55

14. Спосіб за п. 1, в якому вказану H<sub>2</sub>O видаляють в азеотропних умовах.

15. Спосіб за п. 1, в якому для видалення  $H_2O$  не використовуються десиканти.
16. Спосіб за п. 1, в якому вказані  $R_1$  і  $R_2$  незалежно являють собою  $C_1$ - $C_8$ алкіл,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкіл, кожний з яких незалежно заміщений однією або декількома групами  $S-R_6$ , де кожний  $R_6$  незалежно вибраний з  $C_1$ - $C_8$ алкілу.
- 5 17. Спосіб за п. 1, в якому  $R_3$  являє собою  $H$ .
18. Спосіб за п. 1, в якому кожний  $R_4$  і  $R_5$  незалежно вибрані з  $C_1$ - $C_8$ алкілу і  $C_3$ - $C_8$ циклоалкілу.
19. Спосіб за п. 1, в якому  $R_4$  і  $R_5$ , взяті разом з  $N$ , являють собою 5- або 6-членне насичене або ненасичене кільце.
20. Спосіб за п. 1, в якому вказаний амін являє собою піролідін, і вказаний карбоніл являє собою 3-метилсульфанілбутиральдегід.
- 10 21. Спосіб за п. 1, в якому вказаний енамін являє собою 1-(3-метилсульфанілбут-1-еніл)піролідін.
22. Спосіб, який включає:  
(А) взаємодію піролідину і 3-метилсульфанілбутиральдегіду в реакційній зоні, яка містить розчинник, з отриманням 1-(3-метилсульфанілбут-1-еніл)піролідину і  $H_2O$ , де вказану взаємодію у вказаній реакційній зоні проводять в умовах дистиляції, які включають:  
(1) тиск від приблизно 5000 паскалів (Па) до приблизно 15000 Па, і  
(2) температуру від приблизно 25 °C до приблизно 65 °C; і  
де вказаний розчинник на початковій стадії містить толуол і ацетонітрил, а потім додатково  
20 містить воду, отриману від конденсації вказаного піролідину і вказаного 3-метилсульфанілбутиральдегіду з отриманням вказаного 1-(3-метилсульфанілбут-1-еніл)піролідину; і  
(В) видалення парової фази з вказаної реакційної зони, де вказана парова фаза містить  $H_2O$ .

---

Комп'ютерна верстка В. Мацело

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601