



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 112066

(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 08354

(22) Дата подання заявки: 23.11.2011

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: 25.07.2016(31) Номер попередньої
заявки відповідно до
Паризької конвенції: 61/419,296(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: 25.07.2016, Бюл.№ 14(86) Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ: РСТ/US2011/061981,
23.11.2011

(72) Винахідник(и):

Бленд Дуглас К. (US),
Тойзен Тодд Уіллъям (US)

(73) Власник(и):

ДАУ АГРОСАЙЄНСІЗ ЕЛЕЛСІ,
9330 Zionsville Road, Indianapolis, IN 46268,
United States of America (US)

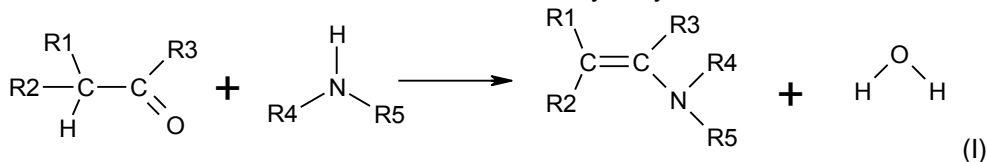
(74) Представник:

Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр.
№115(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:WO 2009/007460 A2, 15.01.2009
US 2010/0004457 A1, 07.01.2010
US 3 865 791 A, 11.02.1975
US 6 353 118 B1, 05.03.2002

(54) СПОСОБИ ОТРИМАННЯ ЕНАМІНІВ

(57) Реферат:

Винахід, описаний в цьому документі, стосується галузі способів отримання енамінів, де R1, R2, R3, R4, R5 і додаткові відомості описані в цьому документі.



UA 112066 C2

Перехресні посилання на споріднені заявки

По даній заявці заявляється пріоритет на основі попередньої заявки США 61/419296, поданої 3 грудня 2010 року. Таким чином, повний зміст цієї попередньої заявки включений як посилання в дану заявку.

5 Галузь винаходу

Винахід, описаний в даній заявці, стосується галузі способів отримання енамінів.

Рівень техніки, який передує винаходу

10 Енаміни є дуже цінними молекулами. Їх використовують в широкому спектрі 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 і H. Davidsen, Ber., 69, 2106 (1936)). Mannich і Davidsen відкрили, що реакцію конденсації альдегіду з вторинним аміном можна проводити при температурі близько 0 °C в присутності карбонату калію (K₂CO₃), однак реакція конденсації кетону з вторинним аміном вимагає присутності оксиду кальцію (CaO) і вищої температури. Пізніше за Herr і Heyl відкрили, що цей тип реакції конденсації можна удосконалити видаленням води (H₂O) при азеотропній дистиляції з бензолом (M.E. Herr and F. W. Heyl, J. Am. Chem. Soc, 74, 3627 (1952); F. W. Heyl and M.E. Herr, J. Am. Chem. Soc, 75, 1918 (1953); M.E. Herr and F. W. Heyl, J. Am. Chem. Soc, 75, 5927 (1953); F. W. Heyl and M.E. Herr, J. Am. Chem. Soc, 77, 488 (1955)). Після цих публікацій був відкритий ряд модифікацій. Як правило, ці модифікації 20 основані на використанні водовбиральних реагентів, таких як K₂CO₃, CaO, п-толуолсульфонова кислота (TsOH), бір трифторид - діетиловий ефірат (BF₃-OEt₂), оцтова кислота (AcOH), сульфат магнію (MgSO₄), гідрид кальцію (CaH₂), тетрахлорид титану (TiCl₄), і молекулярні сита (див. вище за J. Kang).

25 Широке зведення значного числа способів отримання енамінів розглянуте в "ENAMINES, Synthesis, Structure, and Reactions, 2nd Edition, Edited by A. G. Cook, Chap. 2, (1988)". Конкретні приклади способів отримання енамінів можна знайти в наступних документах:

патент США 3074940, в якому описано, що деякі альдегіди утворюють азеотропні суміші з водою, які можна використовувати для видалення реакційної води, утвореної при деяких 30 реакціях конденсації енамінів;

патент США 3530120, в якому описане проведення деяких реакцій конденсації енамінів в інертному середовищі з деякими молекулами арсинів;

патент США 5247091, в якому описане проведення деяких реакцій конденсації енамінів у водному середовищі;

35 S. Kaiser, S.P. Smidt, and A. Pfaltz, Angew. Int. Ed. 2006, 45, 5194-5197 - див. підтверджуючі дані, стор. 10-11; і

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

Енаміни, такі як 1-(3-тіобут-1-еніл)піролідін є використовуваними проміжними сполуками для отримання деяких нових інсектицидів (див., наприклад, патентні публікації США 40 2005/0228027 і 2007/0203191). Відомі в даний момент способи отримання таких тіоенамінів неефективні у виробництві таких енамінів по ряду причин - існують труднощі в запобіганні термічному розкладанню тіоенаміну, і при використанні карбонату калію як ефективного осушувача, проблематично фільтрувати такий осушувач при виробництві в масштабах, більших ніж лабораторні. Таким чином, необхідний спосіб видалення води в процесі реакцій конденсації 45 цих типів без використання твердих осушувачів або використання температурних умов, які викликають термічне розкладання цих енамінів.

Докладний опис винаходу

У основному способи, описані в цьому документі, можуть бути проілюстровані схемою 1.

Схема 1

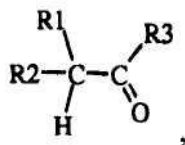


50

У основному винахід є способом, що включає:

(А) контактування першої суміші з другою сумішшю в реакційній зоні

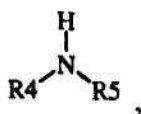
(1) де вказана перша суміш включає карбоніл (тобто альдегід або кетон), що має наступну формулу



(а) де R1 і R2 кожний незалежно вибрані з C₁-C₈ алкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, C₂-C₈ алкоксіалкілу, C₇-C₁₂ арилалкілу, C₂-C₈ алкіламіноалкілу, арилу і гетероарилу, кожний з яких незалежно заміщений одним або декількома S-R6, де кожний R6 незалежно вибраний з C₁-C₈ алкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, C₂-C₈ алкоксіалкілу, C₇-C₁₂ арилалкілу, C₂-C₈ алкіламіноалкілу, арилу і гетероарилу, і

(b) де R3 вибраний з H, C₁-C₈ алкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, C₂-C₈ алкоксіалкілу, C₇-C₁₂ арилалкілу, C₂-C₈ алкіламіноалкілу, арилу і гетероарилу, і

(2) де вказана друга суміш включає неполярний розчинник з високою точкою кипіння і амін, що має наступну формулу



де R4 і R5 кожний незалежно вибрані з C₁-C₈ алкілу, C₃-C₈ циклоалкілу, C₂-C₈ алкоксіалкілу, C₇-C₁₂ арилалкілу, C₂-C₈ алкіламіноалкілу, арилу і гетероарилу, або R4 і R5, взяті в сукупності з N, представляють 5- або 6-членне насичене або ненасичене кільце;

(B) реакція у вказаній реакційній зоні вказаного аміну і вказаного карбонілу з утворенням енаміну і H₂O, де реакцію проводять при дистиляційних умовах, що включають:

(1) тиск від приблизно 100 Паскалів (Па) до приблизно 120000 Па, і

(2) температуру приблизно нижчу, але переважно нижчу, температури термічного розкладання вказаного енаміну в процесі вказаної реакції; і

(C) видалення газової фази, включаючи вказаний неполярний розчинник з високою точкою кипіння, амін і H₂O; і

(D) конденсацію вказаної газової фази зі стадії (C) з утворенням конденсату; і

(E) контактування вказаного конденсату зі стадії (D) з відновлювальною сумішшю, що містить H₂O і засіб для видалення аміну для отримання окремої суміші, що містить вказаний амін; і

(F) необов'язково, видалення вказаного аміну зі стадії (E) назад у вказану реакційну зону.

У способі можна використовувати приблизно еквімолярні кількості вказаного аміну і вказаного карбонілу, хоч можуть вживатися надлишки одного або іншого. Молярне відношення аміну до карбонілу може бути від приблизно 0,9 до приблизно 1,2, однак невеликий молярний надлишок аміну по відношенню до карбонілу переважний, такий як, наприклад, молярне відношення більше ніж 1, але менше ніж приблизно 1,1.

Реакцію проводять в присутності неполярного розчинника з високою точкою кипіння, такого як вуглеводневі розчинники, найбільш переважно ароматичні вуглеводневі розчинники, такі як, наприклад, бензол, толуол або ксилол. На даний момент толуол є переважним розчинником.

У іншому варіанті здійснення даного винаходу вказану реакцію проводять при дистиляційних умовах, що 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 реакцію проводять при дистиляційних умовах, що 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 реакцію проводять при дистиляційних умовах, що 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 утворенні 1-(3-метилсульфаніл-бут-1-еніл)піролідину переважна температура приблизно нижча температури термічного розкладання 1-(3-метилсульфаніл-бут-1-еніл)піролідину в процесі вказаної реакції.

У таких процесах переважно, щоб реакцію конденсації проводили при азеотропних умовах таким чином, щоб можна було видалити бажану кількість води. Також переважно не використовувати осушувачі для видалення води.

У іншому варіанті здійснення даного винаходу R1 і R2 є незалежно C₁-C₈ алкілом, C₃-C₈ циклоалкілом, кожний з яких незалежно заміщений одним або декількома S-R6, де кожний R6 незалежно вибраний з C₁-C₈ алкілу.

У іншому варіанті здійснення даного винаходу R3 є H.

5 У іншому варіанті здійснення даного винаходу R4 і R5 кожний незалежно вибрані з C₁-C₈ алкілу і C₃-C₈ циклоалкілу. У іншому варіанті здійснення даного винаходу R4 і R5, взяті в сукупності з N, представляють 5- або 6-членне насичене або ненасичене кільце.

10 У іншому варіанті здійснення даного винаходу вказана перша суміш включає піролідін, і вказана друга суміш включає 3-метилсульфаніл-бутиральдегід. У іншому варіанті здійснення даного винаходу вказаний енамін є 1-(3-метил сул ьфані л-бут-1-еніл)пірол ідином.

У іншому варіанті здійснення даного винаходу першу суміш і другу суміш можна приводити в контакт в реакційній зоні одночасно, як тільки вони додані.

15 У іншому варіанті здійснення даного винаходу вказана відновлювальна суміш включає засіб для видалення аміну. Засіб для видалення аміну є засобом, який являє собою іонну речовину і легко розчиняється у воді, таким як, наприклад, гідроксид натрію і насичені сольові розчини. Переважно засіб для видалення аміну має концентрацію в H₂O більшу ніж 25 % мас. гідроксиду натрію, таку як від приблизно 25 % до приблизно 50 % мас. гідроксиду натрію.

Приклади

20 Приклади присутні з метою ілюстрації і не повинні бути витлумачені як такі, що обмежують винахід, описаний в цьому документі, тільки застосовно до варіантів здійснення, описаних в цих прикладах.

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

25 Тригорлу круглодонну колбу об'ємом 250 мл, забезпечену насадкою для молекулярної дистиляції, з'єднували з приймальною колбою, що містить конденсатор, який охолоджується сумішшю сухого льоду з ацетоном. У цю реакційну посудину завантажували 19,8 г (0,28 моль) піролідину, потім 70 мл толуолу. Суміш охолоджували на водяній бані з льодом доти, поки внутрішня температура реакційної попусудини не ставала приблизно 3 °С. Потім в системі знижували тиск (приблизно 3300 Па), а потім безперервно додавали в реакційну суміш 94,4 г (0,14 моль) 3-метилтіобутаналу у вигляді 17,5 % мас. розчину в толуолі за допомогою шприца
30 протягом однієї години (год.). Внутрішня температура реакції піднялася з 3 °С до 18 °С під час додавання розчину альдегіду.

Також під час додавання альдегіду був зібраний дистилят. З моменту завершення додавання розчину 3-метилтіобутаналу дистиляцію продовжували додаткові 50 хвилин (хв.) доти, поки внутрішня температура попусудини не досягла 26 °С. У цей момент тиск встановили
35 приблизно 2400 Па і дистиляція продовжувалася додаткові 2 хв. доти, поки внутрішня температура попусудини не досягла 24 °С. Дистиляцію зупинили і реакційну посудину заповнили азотом. Залишки реакційної дистиляції виділяли з отриманням 74,91 г 1-(3-метилтіобут-1-еніл)піролідину у вигляді 28 % мас. жовтого розчину в толуолі. Протонний ЯМР спектроскопічний аналіз розчину суміші (з використанням бензил ацетату як внутрішнього
40 стандарту) показав 84 % вихід в реакційній суміші.

Приклад 1

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

45 Тригорлу круглодонну колбу об'ємом 250 мл забезпечили насадкою Діна-Старка, краплинною лійкою і магнітною мішалкою. Зверху насадки Діна-Старка встановили конденсатор з водяним охолодженням, а за ним конденсатор, що охолоджується сумішшю сухого льоду з ацетоном. У приймач насадки Діна-Старка завантажили 11г 50 % мас. водного гідроксиду натрію і цей приймач охолоджували на водяній бані з льодом. У реакційну посудину об'ємом 250 мл завантажили 10,95 г (0,15 моль) піролідину, потім 70 мл толуолу. У системі знижували тиск (приблизно 6600 Па) і толуолу давали збиратися в приймачі насадки Діна-Старка. Після
50 того, як встановилося повернення флегми з насадки Діна-Старка в реакційну посудину, 94,4 г (0,14 моль) 3-метилтіобутаналу у вигляді 17,5 % мас. розчину в толуолі безперервно додавали через краплинну лійку протягом 1 години і 15 хв. Внутрішню температуру реакції підтримували нижче за 24 °С під час додання альдегіду. Після завершення додання розчину 3-метилтіобутанала дистиляцію зупинили і з резервуара насадки Діна-Старка злили рідину. Потім резервуар насадки Діна-Старка наповнили 2 мл дистильованої води і дистиляцію продовжували
55 при тиску приблизно 6600 Па протягом 70 хв. доти, поки внутрішня температура посудини не досягла 30 °С. У цей момент дистиляцію припинили і з резервуара насадки Діна-Старка злили рідину. Потім насадку Діна-Старка замінили насадкою для молекулярної дистиляції і дистиляцію продовжували при приблизно 6600 Па додаткові 30 хв. доти, поки температура не досягла
60 33 °С. Тиск встановили приблизно 2400 Па і продовжували дистиляцію доти, поки температура

посудини не досягла 21 °С, в цей момент дистиляцію припинили і реакційну посудину заповнили азотом. Всього зверху зібрали 59 г дистиляти. Залишки реакційної дистиляції виділяли з отриманням 72,26 1-(3-метилтіобут-1-еніл)піролідину у вигляді 27,6 % мас. жовтого розчину в толуолі. Протонний ЯМР спектроскопічний аналіз розчину суміші (з використанням

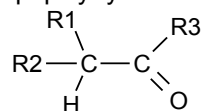
бензил ацетату як внутрішнього стандарту) показав 83 % вихід в реакційній суміші. У порівняльному прикладі було необхідно використати приблизно в два рази більше аміну для досягнення відповідного виходу в порівнянні з прикладом 1.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб, який включає:

(А) контактування першої суміші з другою сумішшю в реакційній зоні

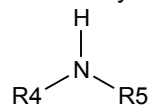
(1), де вказана перша суміш містить карбоніл (тобто альдегід або кетон), що має наступну формулу



(а) де R1 і R2 кожний незалежно вибрані з C₁-C₈алкілу, C₃-C₈циклоалкілу, C₂-C₈алкоксіалкілу, C₇-C₁₂арилалкілу, C₂-C₈алкіламіноалкілу, арилу і гетероарилу, кожний з яких незалежно заміщений одним або декількома S-R₆, де кожний R₆ незалежно вибраний з C₁-C₈алкілу, C₃-C₈циклоалкілу, C₂-C₈алкоксіалкілу, C₇-C₁₂арилалкілу, C₂-C₈алкіламіноалкілу, арилу і гетероарилу, і

(b) де R3 вибраний з H, C₁-C₈алкілу, C₃-C₈циклоалкілу, C₂-C₈алкоксіалкілу, C₇-C₁₂арилалкілу, C₂-C₈алкіламіноалкілу, арилу і гетероарилу, або де вказаний карбоніл являє собою 3-метилсульфаніл-бутиральдегід, і

(2) де вказана друга суміш містить неполярний розчинник з високою точкою кипіння і амін, що має наступну формулу



де R4 і R5 кожний незалежно вибрані з C₁-C₈алкілу, C₃-C₈циклоалкілу, C₂-C₈алкоксіалкілу, C₇-C₁₂арилалкілу, C₂-C₈алкіламіноалкілу, арилу і гетероарилу, або R4 і R5, взяті в сукупності з N, представляють 5- або 6-членне насичене або ненасичене кільце;

(В) реакцію у вказаній реакційній зоні вказаного аміну і вказаного карбонілу з утворенням енаміну і Н₂О, де реакцію проводять при дистиляційних умовах, що включають:

(1) тиск від приблизно 100 Паскалів (Па) до приблизно 120000 Па, і

(2) температуру, приблизно нижчу, але переважно нижчу температури термічного розкладання вказаного енаміну в процесі вказаної реакції; і

(С) видалення газової фази, включаючи вказаний неполярний розчинник з високою точкою кипіння, амін і Н₂О; і

(D) конденсацію вказаної газової фази зі стадії (С) з утворенням конденсату; і

(Е) контактування вказаного конденсату зі стадії (D) з відновлювальною сумішшю, що містить Н₂О і засіб для видалення аміну, вибраний з гідроксиду натрію і насиченого сольового розчину, для отримання окремої суміші, що містить вказаний амін; і

(F) необов'язково, видалення вказаного аміну зі стадії (Е) назад у вказану реакційну зону.

2. Спосіб за п. 1, де застосовують приблизно еквімолярні кількості вказаного аміну і вказаного карбонілу.

3. Спосіб за п. 1, де молярне відношення аміну до карбонілу складає від приблизно 0,9 до приблизно 1,2.

4. Спосіб за п. 1, де молярне відношення аміну до карбонілу складає більше ніж 1, але менш ніж приблизно 1,1.

5. Спосіб за п. 1, де вказаний неполярний розчинник з високою точкою кипіння є ароматичним вуглеводневим розчинником.

6. Спосіб за п. 1, де вказаний неполярний розчинник з високою точкою кипіння є бензолом.

7. Спосіб за п. 1, де вказаний неполярний розчинник з високою точкою кипіння є толуолом.

8. Спосіб за п. 1, де вказаний неполярний розчинник з високою точкою кипіння є ксилолом.

9. Спосіб за п. 1, де вказану реакцію проводять при дистиляційних умовах, що включають тиск від приблизно 1000 Па до приблизно 60000 Па і температуру від приблизно 10 °С до приблизно 80 °С.
- 5 10. Спосіб за п. 1, де вказану реакцію проводять при дистиляційних умовах, що включають тиск від приблизно 2500 Па до приблизно 30000 Па і температуру від приблизно 20 °С до приблизно 70 °С.
11. Спосіб за п. 1, де вказану реакцію проводять при дистиляційних умовах, що включають тиск від приблизно 5000 Па до приблизно 15000 Па і температуру від приблизно 25 °С до приблизно 65 °С.
- 10 12. Спосіб за п. 1, де вказаний спосіб є отриманням 1-(3-метилсульфанілбут-1-еніл)піролідину при температурі, приблизно нижчій температури термального розкладання вказаного 1-(3-метилсульфанілбут-1-еніл)піролідину в процесі вказаної реакції.
13. Спосіб за п. 1, де вказану реакцію проводять при азеотропних умовах.
14. Спосіб за п. 1, де для видалення води не використовується осушувач.
- 15 15. Спосіб за п. 1, де R1 і R2 є незалежно C₁-C₈алкілом, C₃-C₈циклоалкілом, кожний з яких незалежно заміщений одним або декількома S-R6, де кожний R6 незалежно вибраний з C₁-C₈алкілу.
16. Спосіб за п. 1, де R3 є Н.
17. Спосіб за п. 1, де R4 і R5 кожний незалежно вибрані з C₁-C₈алкілу, C₃-C₈циклоалкілу.
- 20 18. Спосіб за п. 1, де R4 і R5, взяті в сукупності з N, представляють 5- або 6-членне насичене або ненасичене кільце.
19. Спосіб за п. 1, де вказана перша суміш включає піролідін і вказана друга суміш включає 3-метилсульфанілбутиральдегід.
20. Спосіб за п. 1, де вказаний енамін є 1-(3-метилсульфанілбут-1-еніл)піролідином.
- 25 21. Спосіб за п. 1, де першу суміш і другу суміш можна приводити в контакт в реакційній зоні одночасно, як тільки їх додають.
22. Спосіб за п. 1, де вказана відновлювальна суміш включає засіб для видалення аміну, де вказаний засіб для видалення аміну є гідроксидом натрію.
23. Спосіб за п. 1, де вказана відновлювальна суміш включає засіб для видалення аміну, де вказаний засіб для видалення аміну є гідроксидом натрію і вказаний гідроксид натрію має концентрацію в Н₂О від приблизно 25 % до приблизно 50 % мас. гідроксиду натрію.
- 30 24. Спосіб за п. 1, де вказана відновлювальна суміш включає засіб для видалення аміну, де вказаний засіб для видалення аміну є насиченим сольовим розчином.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

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