

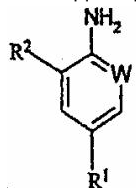
Даний винахід відноситься до нових процесів отримання проміжних сполук (зокрема, деяких ариламінів і похідних арилгідразинів), корисних при отриманні пестицидів. У європейських патентних публікаціях №№ 0295117 і 0234119 описане отримання пестицидно активних фенолпіразолів і 5-аміно-1-арил-3-ціанопіразольних проміжних сполук, використаних у їх синтезі.

Відомі різні способи отримання даних сполук. Мета даного винаходу - надати поліпшені або більш економічні способи отримання пестицидів і проміжних сполук, корисних при їх виготовленні.

4-Трифторметиланілін, 2-хлор-4-трифторметиланілін і 2,6-дихлор-4-трифторметиланілін є цінними сполуками, що використовуються для синтезу пестицидно активних фенолпіразольних сполук. Відомий ряд методів отримання даних сполук. Однак ці прийоми коштовні, а сполуки важкі для отримання, вимагають багатостадійних процедур синтезу. Наприклад, в патентній публікації US №4096185 описане отримання 4-трифторметиланіліну реакцією 4-хлорбензотрифториду з аміаком при 200°C в присутності фториду калію і хлориду міді в посудині Hastelloy. Залишається все ще потреба в розробці нових способів отримання вказаних сполук.

Заявники даного винаходу несподівано виявили нові способи отримання деяких заміщених ариламінів і арилгідразинів, надаючи таким чином новий спосіб отримання важливих 5-аміно-1-арил-3-ціанопіразольних сполук, які є цінними проміжними продуктами для отримання пестицидів.

Відповідно даний винахід надає спосіб (A) отримання сполуки формули (I):

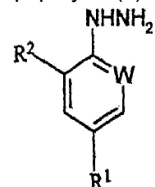


в якій R^1 означає галогеналкіл (переважно трифторметил), галогеналкокси (переважно трифторметокси) або $-SF_5$;

W означає N або CR^3 ; і

R^2 і R^3 кожний незалежно представляє водень або хлор;

або її адитивної солі з кислотою (кислотно-адитивної солі), який передбачає гідрогеноліз сполуки формули (II):



або її кислотно-адитивної солі металом або сполукою металу (наприклад, сіллю металу) у відновних умовах. Деякі сполуки формул (I) і (II) є новими і, таким чином, складають частину даного винаходу.

Якщо не обумовлено інше в даному винаході, «галогеналкіл» і «галогеналкокси» є лінійними або розгалуженими алкілами або алкоксигрупами відповідно, що мають від одного до трьох атомів вуглецю, заміщеними одним або більше атомами галогену, вибраними з фтору, хлору і бром.

Адитивні солі з кислотами, що відносяться до винаходу, є переважно солями, що утворюються сильними кислотами, такими як мінеральні кислоти, наприклад, сірчана кислота або соляна кислота.

Гідрогеноліз може проводитись з використанням металу або солі металу, вибраного з нікелю Ренея (сплав нікелю і алюмінію), необов'язково, в присутності заліза, марганцю, кобальту, міді, цинку або хрому; хлориду олова; цинку в присутності оцтової кислоти; і солі молібдену (III). Реакцію можна також проводити із застосуванням нікелю Ренея, платини або паладію (який може бути нанесений на деревне вугілля або інший інертний матеріал) в присутності газоподібного водню. Коли реакцію проводять з газоподібним воднем, звичайно використовують тиск від 2 до 20 бар (переважно від 5 до 10 бар). Переважно гідрогеноліз проводять із застосуванням нікелю Ренея.

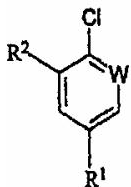
Реакцію звичайно проводять в розчиннику, який може бути вибраний з спиртів, таких як метанол або етанол; простого ефіру; і ароматичних вуглеводнів (метанол і етанол є переважними розчинниками).

Температура реакції переважно складає від 20° до 150°C, переважно від 20° до 90°C, більш переважно від 50° до 80°C. Кількість каталізатора, що застосовується, звичайно складає від 0,01 до 3 молярних еквівалентів (переважно від 0,5 до 2 молярних еквівалентів), хоча коли реакцію проводять в атмосфері водню, менші кількості дають загалом задовільні результати. У формулах (I) і (II) і у формулах, що наводяться нижче, R^1 переважно представляє трифторметил, трифторметокси або $-SF_5$, більш переважно трифторметил.

Особливо переважними сполуками формули (I) є 2,6-дихлор-4-трифторметиланілін; 2-хлор-4-трифторметиланілін; і 4-трифторметиланілін. Метою процесу (A) є забезпечення можливості отримання ариламінів формули (I) з високим виходом з легко доступних початкових матеріалів. Крім того, реакція може бути дуже простою і економічною в здійсненні, і виділення продукту може проводитись безпосередньо. Іншим достоїнством даного способу є те, що сполуки формули (I) можуть бути отримані при помірних температурах і тиску, в той час як колишні способи вимагають високих температур.

Якщо необхідно, сполуки формули (I) можуть бути очищені кристалізацією, наприклад, з петролейного ефіру, для видалення небажаних ізомерних продуктів, які можуть бути присутніми в невеликих кількостях. Як альтернатива кристалізація може бути ефективною на більш пізній стадії схеми синтезу.

Сполуки формули (II) можуть бути отримані за способом (B), в якому сполуку формули (III);



(III)

піддають реакції з гідрaziном або його адитивною сіллю з кислотою або її джерелом.

Сполуки формули (III) відомі або можуть бути отримані відомими способами.

Відповідно до додаткового аспекту винаходу процес (A) може бути об'єднаний з процесом (B) для отримання сполуки формули (I) із сполуки формули (III).

Переважно в процесі (B) використовують гідразингідрат. Коли застосовують адитивну сіль гідразину з кислотою, необов'язково присутня основа, така як триалкіламін (наприклад, триетиламін).

Особливо переважними сполуками формули (II) є 2,6-дихлор-4-трифторметилфенілгідразин; 2-хлор-4-трифторметилфенілгідразин; і 4-трифторметилфенілгідразин.

Процес (B) може проводитись у розчиннику, вибраному з циклічних або аліфатичних простих ефірів, таких як тетрагідрофуран, 1,4-діоксан або 1,2-диметоксietан; N-метилпіролідону; диметилсульфоксиду; N,N-диметилформаміду; сульфолану; N,N,N',N'-тетраметилсечовини; ароматичних вуглеводнів, які можуть бути заміщені однією або більше алкільними групами або атомами хлору, такими як хлорбензол або ксилол; спиртів, таких як ізопропанол; і піридин. Переважні розчинники включають піридин, тетрагідрофуран, N,N,N',N'-тетраметилсечовину і 1,4-діоксан (піридин і тетрагідрофуран є особливо переважними). Кількість розчинника, що використовується, звичайно складає від 1 до 10мл (переважно від 4 до 8мл) на грам сполуки формули (III).

Процес (B) звичайно здійснюють в автоклаві або іншій герметизованій посудині. Звичайно застосовують тиск 1-8 бар (переважно 2-6 бар).

Температура реакції для процесу (B) звичайно складає від 50°C до 50°C, переважно від 120°C до 180°C. Найбільш переважна температура реакції від 120°C до 150°C, коли корозія посудини і термічне розкладання продукту є мінімальними. Реакцію звичайно проводять з використанням від 1 до 20 молярних еквівалентів (переважно від 4 до 8 еквівалентів) джерела гідразину.

Каталізатор може необов'язково використовуватися в процесі (B), і, коли він присутній, його звичайно вибирають з фторидів лужних і лужноземельних металів, таких як фторид калію. Кількість каталізатора, що застосовується, звичайно складає від 0,05 до 2 молярних еквівалентів (переважно від 0,5 до, 1 молярного еквівалента). Реакція може також проводитись в присутності міді або солі міді, переважно хлориду міді (I).

Згідно з додатковими ознаками винаходу процес (A) або об'єднані процеси (A) і (B) дають сполуку формули (I), яку очищують осадженням солі, що утворюється за допомогою обробки сильною кислотою в присутності органічного розчинника.

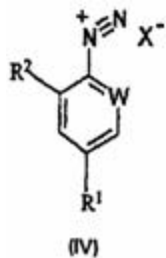
Об'єднаний процес (A) і (B) винаходу є особливо цінним, коли він використовується для отримання і реакції важливого проміжного 2-хлор-4-трифторметилфенілгідразину, оскільки процес стадії (B) протікає з високим виходом і дає разом з іншими процесами даного винаходу ефективний спосіб отримання важливих пестицидних сполук фенілпіразолу. Однак, отримання 2-хлор-4-трифторметилфенілгідразину часто дає невелику кількість небажаного 2-хлор-5-трифторметилфенілгідразину як домішки в доповнення до бажаного ізомеру. Виявлено, що вказана суміш може використовуватися безпосередньо в наступному процесі (A) з подальшим очищенням. Очищення 2-хлор-4-трифторметиланіліну може досягатися осадженням солі, що утворюється з сильною кислотою, переважно хлористоводневою кислотою, в присутності органічного розчинника. Гідрохлоридна сіль може бути отримана із застосуванням газоподібного хлористого водню або водної соляної кислоти. Розчинником звичайно є спирт, переважно етанол, або галогенована ароматична сполука, переважно хлорбензол, або їх суміш. Вказана процедура приводить до дуже ефективного видалення небажаного ізомеру 2-хлор-5-трифторметиланіліну з осадженням бажаного ізомеру у вигляді гідрохлоридної солі 2-хлор-4-трифторметиланіліну з високим виходом і високою чистотою.

Таким чином, згідно з переважною ознакою винаходу процес (A) або об'єднані процеси (A) і (B), в яких R¹ означає трифторметил, W означає CR³, R² означає хлор і R³ означає водень, направлені на отримання сполуки формули (I), яку очищують осадженням солі, що утворюється за допомогою обробки сильною кислотою в присутності органічного розчинника.

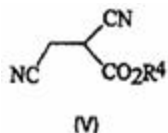
Більш того, коли для отримання 4-трифторметилфенілгідразину використовують процес (B), в якому реагент (4-хлорбензотрифторид) практично не реакційноспроможний, реакція протікає з чудовою регіоспецифічністю. Крім того, було виявлено, що використання каталізаторів підвищує швидкість реакції. У цьому випадку не можуть існувати ніякі ізомерні продукти, і тому процес в поєднанні з подальшими стадіями дає додатковий корисний спосіб отримання важливих пестицидних фенілпіразольних сполук. Як вказувалося, особливою перевагою винаходу є те, що воно дозволяє ефективно отримувати сполуки формули (I), в якій обидва R² і R³ означають атом водню.

Згідно з переважною ознакою винаходу процес (A) або об'єднані процеси (A) і (B) супроводжуються процесом (C), який передбачає реакцію сполуки формули (I), в якій W означає N або CR³ і один або обидва з R² і R³ означають атом водню, з хлоруючим агентом для заміни одного або кожного атома водню, позначеного R² і R³, і отримання відповідної сполуки формули (I), в якій кожний з R² і R³ означає атом хлору. Хлорування може проводитись із застосуванням газоподібного хлору або сульфурилхлориду в інертному розчиннику, такому як галогенований вуглеводень, наприклад, дихлорметан, згідно з відомими прийомами.

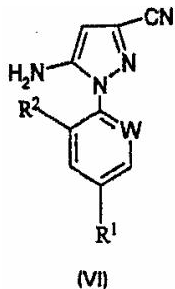
Відповідно до додаткової ознаки винаходу процес (A) або об'єднані процеси (A) і (B), (A) і (C), або (A), (B) і (C) можуть об'єднуватися з подальшою стадією процесу (D), на якій сполуку формули (I) діазотують з отриманням сполуки формули (IV):



і.
в якій X означає аніон, звичайно кислий сульфат або хлорид, яку піддають реакції із сполукою формули (V):



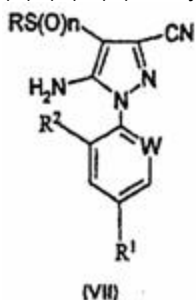
в якій R⁴ означає C₁₋₆алкіл, і, необов'язково, реакції з основою з отриманням сполуки формули (VI):



в якій R¹, R² і W мають значення, визначені вище.

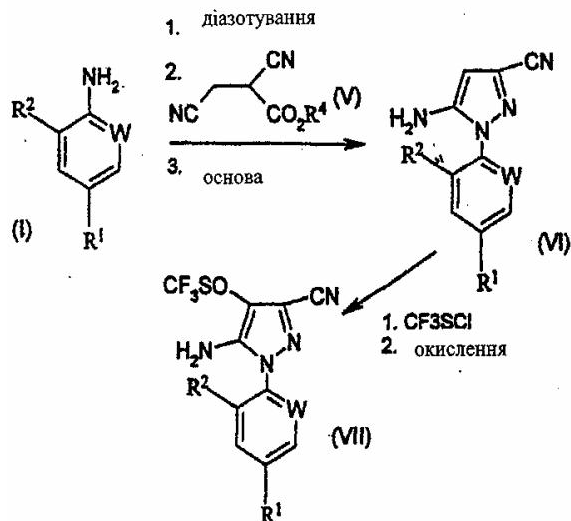
Вказані вище процеси отримання сполук формули (VI) згідно з винаходом в поєднанні з вказаними вище стадіями реакції для перетворення сполук формули (III) в сполуки формул (II) і (I) надають переважний новий шлях синтезу.

Відповідно до додаткової ознаки винаходу об'єднані процеси (A) і (D); (A), (C) і (D); (A), (B) і (D); або (A), (B), (C) і (D) можуть бути об'єднані з подальшою стадією процесу (E) з отриманням сполуки формули (VII):



в якій R означає алкіл або галогеналкіл і n означає 0, 1 або 2. Особливо переважними сполуками формули (VII) є 5-аміно-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-3-ціано-4-трифторметилсульфінілпіразол (фіпроніл) і 5-аміно-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-3-ціано-4-етилсульфінілпіразол (етипрол). Стадія процесу (E) є відомою, описаною, наприклад, в європейських патентних публікаціях №№ 0295117 і 0374061 і патентній публікації US №5814652.

Сполуки формули (I), отримані за способом (A) винаходу, особливо корисні при отриманні пестицидно активних похідних 5-аміно-1-арил-3-ціанопіразолу формули (VII), отриманих з проміжних сполук формули (VI), наприклад, згідно з наступною схемою реакцій:



на якій R¹, R², R³ або R⁴ мають значення, визначені вище.

Наступні приклади, які не є обмежувальними, ілюструють винахід. Показано, що кожний продукт ідентичний відомому приведеному в посиланнях зразку сполуки.

Приклад 1

Отримання 4-трифторметиланіліну

Нікель Ренея (2г) додавали до розчину 4-трифторметилфенілгідазину (1г) у метанолі (5мл) і нагрівали із зворотним холодильником протягом 1 години. Охолоджену суміш фільтрували і упарювали, отримуючи вказану в заголовку сполуку з 100%-вим виходом.

Приклад 2

Отримання 2-хлор-4-трифторметиланіліну

Процедуру прикладу 1 повторювали з використанням 2-хлор-4-трифторметилфенілгідазину і отримували вказану в заголовку сполуку з 100%-вим виходом.

Приклад 3

Отримання 4-трифторметиланіліну

Процедуру прикладу 1 повторювали, але з використанням каталітичної кількості нікелю Ренея в метанолі (8-10мл на ммоль 4-трифторметилфенілгідазину) в атмосфері водню (5 бар) при перемішуванні при 20°C протягом 2 годин. Суміш фільтрували і упарювали, отримуючи чисту вказану в заголовку сполуку з 75%-вим виходом (неоптимізована).

При здійсненні способу схожим чином отримували також з аналогічними результатами:

2-хлор-4-трифторметиланілін; і

2,6-дихлор-4-трифторметиланілін.

Приклад 4

Отримання 4-трифторметилфенілгідазину

Суміш 4-хлорбензотрифториду (1,08г), гідазингідрату (1,8г, 6 молярних еквівалентів) і піридину (5мл) нагрівали в автоклаві (продутому аргоном) протягом 6 годин при 180°C. Суміш охолоджували, надлишок гідазину декантували, і органічну фазу упарювали. Залишок кристалізували з петролейного ефіру, отримуючи вказану в заголовку сполуку з 20%-вим виходом. Показано, що споживалось 20% початкового матеріалу, що свідчить про те, що реакція протікає з високою селективністю.

Приклад 5

Отримання 4-трифторметилфенілгідазину із застосуванням фториду калію як каталізатора

Процедуру прикладу 4 повторювали, але з додаванням фториду калію (0,8 молярного еквівалента), отримуючи вказану в заголовку сполуку з 30%-вим виходом. Було показано, що споживалось 30% початкового матеріалу, що свідчить про те, що реакція протікає з високою селективністю.

Вищезгадану реакцію повторювали, але з використанням як розчинника N,N,N',N'-тетраметилсечовини, отримуючи вказану в заголовку сполуку з 40%-вим виходом. Показано, що споживалось 40% початкового матеріалу, що свідчить про те, що реакція протікає з високою селективністю.

Приклад 6

Отримання 4-трифторметилфенілгідазину із застосуванням як каталізатора фториду калію і хлориду міді (I)

Процедуру прикладу 4 повторювали, але з додаванням фториду калію (0,1 молярного еквівалента) і хлориду міді (I) (0,1 молярного еквівалента), і отримували вказану в заголовку сполуку з 14%-вим виходом. Показано, що споживалось 14% початкового матеріалу, що свідчить про те, що реакція протікає з високою селективністю.

Приклад 7

Отримання 2-хлор-4-трифторметилфенілгідазину

Процедуру прикладу 4 повторювали, але з використанням 3,4-дихлорбензотрифториду. Після обробки виділяли вказану в заголовку сполуку з 95%-вим виходом. Було показано, що споживалось 100% початкового матеріалу, що свідчить про те, що реакція протікає як з високою селективністю, так і з високим виходом.

Вищезгадану реакцію повторювали, але із застосуванням різних інших розчинників. Отримували наступні виходи вказаної в заголовку сполуки:

Розчинник	Вихід у %
Тетрагідрофуран	90
1,4-діоксан	93
N,N,N',N'-тетраметилсечовина	72

Приклад 8

Двостадійне отримання і очищення 2-хлор-4-трифторметиланіліну, виходячи з 3,4-дихлорбензотрифториду

(а) Суміш 3,4-дихлорбензотрифториду (48г), гідазингідрату (65г) і піридину (240г) перемішували і нагрівали при 150°C 6 годин в автоклаві під тиском 4 бари. Охолоджену суміш гасили розчином гідроксиду натрію, і органічний шар упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в діетиловому ефірі, промивали (водою), і ефір упарювали, отримуючи 2-хлор-4-трифторметилфенілгідазин і 2-хлор-5-трифторметилфенілгідазин у вигляді суміші 95/5 (36г),

(b) до розчину вищезгаданої суміші ізомерів (35,85г) в етанолі додавали нікель Ренея (0,7г) в реакторі гідрування при 50°C в атмосфері водню при 5 барах протягом 5 годин. Суміш охолоджували, фільтрували і упарювали, отримуючи суміш 95/5 2-хлор-4-трифторметиланіліну і 2-хлор-5-трифторметиланіліну (33,1г). Газоподібний хлористий водень додавали протягом 0,5 години до розчину вищезгаданої суміші в етанолі і хлорбензолі, охолоджували до 0°C і фільтрували, отримуючи гідрохлорид 2-хлор-4-трифторметиланіліну (33,5г), що має чистоту >99%. Загальний вихід з розрахунку на 3,4-дихлорбензотрифторид складав 85%.