

(51) 6 C07D 295/18, C07  
C 231/12, 233/11ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ  
ВЕДОМСТВО(12) **Описание изобретения**  
К ПАТЕНТУ

(21) 95000029/22

(22) 08.07.93

(31) 92111746.1

(32) 10.07.92

(33) EP (DE et al.)

(46) 24.11.99, Бюл.№3 (15)

(86) PCT/EP93/01803 (08.07.93)

(72) Юрген Куртце, Бодо Хертель (DE)

(71) (73) Шелл Интернэшнл Рисерч Маатсхаппий Б.В., NL

(56) EP, заявка 01203211, C 07 D 295/18, 1984.

EP, заявка 0219756, C 07 D 295/18, 1987.

EP, заявка 0294907, C 07 D 295/18, 1988.

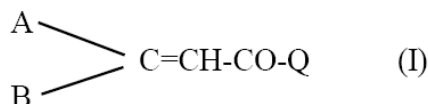
EP, заявка 0329256, C 07 D 295/18, 1989.

EP, заявка 0343743, C 07 D 295/18, 1989.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АМИДОВ 3,3-ДИАРИЛАКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

(57) Данное изобретение касается способа получения амидов 3,3-диарилакриловой кислоты общей формулы (I), в которой А, В и Q - такие, как определено в описании, путем конденсации соединения формулы (II) с соединением формулы  $\text{CH}_3\text{-CO-Q}$ , в которой Q имеет приведенное выше значение, в растворителе в присутствии гидроокиси щелочного металла, причем растворитель выбирается из углеводородов, циклических углеводородов или их смесей.

Изобретение относится к новому способу получения амидов 3,3-диарилакриловой кислоты общей формулы I



где А означает 3,4-диметоксифенил, 3-этоксифенил, 3-хлор-4-метоксифенил, 3-бром-4-метоксифенил, 3-метил-4-метилфенил, 3-этил-4-метоксифенил, 3-пропил-4-метоксифенил, 3,4-диметилфенил, 3-амино-4-метоксифенил, 3,5-дихлор-4-аминофенил или 3-метокси-4-метилфенил;

В означает 4-хлорфенил или 4-(4-хлорфеноксифенил);

Q означает морфолиногруппу.

Соединения формулы I являются фунгицидно-активными и, в частности, полезными в борьбе с фитопатогенными грибами, особенно с плазмопарой, живущей на винограднике (*Plasmopara viticola*) и возбудителями заболевания фитофторой (*Phytophthora infes*). В этом отношении наиболее предпочтительными соединениями формулы I являются те соединения, в которых А представляет 3,4-диметоксифенил, 3-этокси-4-метоксифенил, 3-хлор-4-метоксифенил, 3-бром-4-метоксифенил, 3-метил-4-метоксифенил, 3-этил-4-метоксифенил, 3-пропил-4-метоксифенил, 3,4-диметилфенил, 3-амино-4-метоксифенил, 3,5-дихлор-4-аминофенил или 3-метокси-4-метилфенилгруппу и, из них, наиболее предпочтительно, 3,4-диметоксифенил, и В представляет 4-хлорфенил или 4-(4-хлорфенокси)фенил. Предпочтительно, чтобы Q представлял морфолиногруппу. Особенно предпочтительными соединениями общей формулы I являются морфолид (3-(4-хлор-фенил)-3-(3,4-диметоксифенил)акриловой кислоты и морфолид 3-[4-(4-хлорфеноксифенил)]-3-(3,4-диметоксифенил) акриловой кислоты.

Соединения общей формулы I, равно как способы их получения, описаны в Европейских патентных заявках EP № 120 321 и EP № 219 756.

Наиболее эффективный способ получения соединений общей формулы I раскрыт в Европейской патентной заявке EP № 294 907. В этой заявке описана конденсация замещенного бензофенона и соответствующего ацетамида в присутствии сильного основания такого, как трет-бутилат калия, гидроокись или карбонат щелочного металла, трет-бутиллития. Однако, эти способы позволяют получить целевой продукт с выходом менее 50% из-за разложения исходных материалов и/или конечного продукта под действием основания. Кроме того, иногда образуются промежуточные продукты, подвергающиеся превращению на второй стадии.

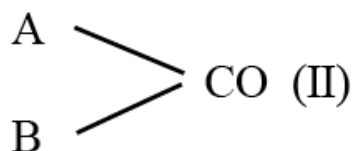
Европейская патентная заявка EP № 329 256 показывает, что выход в приведенной выше реакции конденсации значительно улучшается при использовании в качестве основания третичного алкоголята натрия. Такие алкогольаты легко взаимодействуют с водой, образующейся в процессе реакции, давая соответствующий спирт и гидроокись натрия. Эта гидроокись, вместе со спиртом, в свою очередь, расщепляет чувствительные к основаниям реагенты, особенно ацетамид, или желаемый продукт, часто в значительной степени, и снижает таким образом выход. Чтобы избежать этого, используют значительный избыток, обычно трехкратный или даже больший, реагирующего ацетамида. Однако, использование дорогостоящего третичного алкогольата натрия, который получают взаимодействием натрия или гидрида натрия и третичного спирта в относительно опасной реакции, и использование больших количеств ацетамида, все же оставляют возможность дальнейшего усовершенствования реакции.

В Европейской патентной заявке EP №343 743 предложено подавлять реакцию расщепления ацетамидных соединений путем добавления к реакционной смеси моноалкил карбоната щелочного металла, что снижает, таким образом, необходимость использования в избытке ацетамидного реагента только до небольшого избытка и увеличивает чистоту продукта почти до 100%.

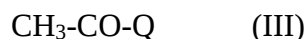
Однако, существует необходимость усовершенствования синтеза соединений общей формулы I, поскольку основание, используемое в способе согласно Европейской патентной заявке EP №343 743, является дорогостоящим в плане обеспечения безопасности измерений, производимых во время получения третичных спиртов, кроме того, добавляемый моноалкил карбонат щелочного металла увеличивает стоимость реакции.

Задачей настоящей заявки является получение соединений формулы I с высоким выходом и высокой степенью чистоты.

Поставленная задача решается настоящим способом, который включает конденсацию соединения общей формулы II



в которой А и В имеют значения, указанные выше, с соединением общей формулы III



в которой Q имеет приведенное выше значение, в растворителе в присутствии гидроокиси щелочного металла, причем в качестве растворителя выбирают углеводороды, циклические углеводороды или их смесь.

Использование коммерчески доступной гидроокиси натрия позволяет избежать возможного риска при приготовлении упомянутых выше третичных алколюатов щелочного металла.

Подходящими углеводородами и циклическими углеводородами для способа данного изобретения являются углеводороды или циклические углеводороды, содержащие от 5 до 16 атомов углерода, особенно углеводороды или циклические углеводороды, содержащие от 6 до 12 углеродных атомов или их смеси. Предпочтительно, углеводород или циклический углеводород содержит от 7 до 8 углеродных атомов, и, наиболее предпочтительно, углеводород является н-гептаном или н-октаном. Подходящими углеводородами являются также углеводородные фракции перегонки с определенными пределами температуры кипения. Подходящим циклическим углеводородом является циклогексан.

Способ по изобретению удобно осуществлять в присутствии гидроокиси натрия или калия, предпочтительно гидроокиси натрия. Гидроокись щелочного металла удобно использовать в виде порошка. Можно также исходить из водного раствора гидроокиси натрия совместно с органическим растворителем, дающим азеотроп с водой, из этого водного раствора вода удаляется в виде азеотропа. Подходящим является количество гидроокиси щелочного металла в пределах от 0.1 до 3 эквивалентов в расчете на исходный бензофенон, предпочтительно между 0.7 и 1.8 эквивалентами.

Способ согласно данному изобретению удобно выполнять при температуре от комнатной до температуры кипения реакционной смеси. Предпочтительно, реакционная температура находится между 80°C и 160°C, наиболее предпочтительно между 100°C и 150°C. Реакционное время обычно составляет 1 - 48 часов в зависимости от температуры реакции.

Согласно данному изобретению количество ацетамида в реакции составляет между 1 и 6 эквивалентами в расчете на исходное бензофеноновое соединение, предпочтительно между 1.5 и 5, наиболее желательно между 2.0 и 4.

Подходящий объем растворителя находится между одной четвертой от объема исходных продуктов до 100-кратного объема исходных продуктов, хотя большее или меньшее количество также возможно.

В предпочтительном варианте выполнения способа вода, которая образуется во время реакции, удаляется из реакционной смеси в виде азеотропа. В случае очень высокой температуры кипения углеводородов или циклических углеводородов вода может быть удалена проведением реакции при пониженном давлении.

В тех случаях, когда выгодно получать раствор конечного продукта в ароматическом соединении (для дальнейшей обработки и/или переработки), желательно добавлять определенное количество этого ароматического соединения к реакционной смеси. Перегонка углеводорода или циклического углеводорода дает целевой продукт в ароматическом соединении. Поэтому другой аспект способа по изобретению составляет добавление ароматического

соединения к реакционной смеси, соответственно до 60% об/об в отношении объема углеводородного растворителя, желательно до 40% об./об., наиболее предпочтительно до 20% об./об. Подходящими ароматическими соединениями являются толуол, ксилол, мезитилен и их смеси, являющиеся коммерчески доступными смесями ароматических соединений.

Соединения формулы II и формулы III являются либо известными соединениями, либо могут быть получены из известных соединений по известным методикам.

Способ по данному изобретению иллюстрируется следующими примерами, которые не ограничивают его объем.

#### Пример 1

Морфолид 3-(4-хлорфенил)-3-(3,4-диметоксифенил)-акриловой кислоты

4-Хлор-3',4'-диметоксибензофенон (27.67г; 0.1 моля), ацетилморфолид (38.75 г; 0.3 моля) и гидроокись натрия (4.00 г; 0.1 моля) в н-октане (80 мл) нагревают до кипения с обратным холодильником при перемешивании в течение 10 часов. В дальнейшем, часть растворителя (65 мл) удаляют перегонкой, добавляют толуол (160 мл), смесь нагревают до 80°C и образующийся раствор дважды промывают водой (100 мл каждая порция). Органический слой отделяют, высушивают и дополняют до 500 мл. Содержание морфолида 3-(4-хлорфенил)-3-(3,4-диметокси-фенил)-акриловой кислоты в неочищенном продукте определено аналитически и составляет 12.77 г. Дополнительно найдено содержание исходного материала (кетона) (16.92 г; 61.3%). Выход: 85% названного в заглавии соединения (в расчете на превращенный материал).

#### Пример 2

Морфолид 3-(4-хлорфенил)-3-(3,4-диметоксифенил)-акриловой кислоты

4-Хлор-3', 4'-диметоксибензофенон (27.67 г; 0.1 моля), ацетилморфолид (38.75, г; 0.3 моля) и гидроокись натрия (4.00 г; 0.1 моля) в смеси н-октана (40 мл) и мезитилена (40 мл) нагревают до кипения с обратным холодильником при перемешивании в течение 10 часов. Конденсат, полученный при нагревании до кипения, пропускают через колонку, заполненную молекулярными ситами (4А; 10 г). В дальнейшем, часть растворителя (20 мл) удаляют на роторном испарителе, оставшуюся смесь разбавляют до 100 мл толуолом, нагревают до 80° С и дважды промывают водой (100 мл каждая порция). Органический слой отделяют и высушивают путем азеотропной перегонки части растворителя (50 мл) на роторном испарителе. Медленно добавляют при перемешивании петролейный эфир (100 мл; т.кип. 58-63°C) и смесь перемешивают еще один час при комнатной температуре. Кристаллы собирают вакуумной фильтрацией, промывают смесью толуол/петролейный эфир (1 : 3; 100 мл) и высушивают. Выход 28.2 г (72.7%). Чистота: 98.4%. Т.пл.: 128-147°C. Маточный раствор содержит дополнительно 2.31 г соединения, таким образом, общий выход очищенного соединения составляет 77.5%.

#### Пример 3

Морфолид 3-(4-хлорфенил)-3-(3,4-диметоксифенил)-акриловой кислоты

4-Хлор-3',4'-диметоксибензофенон (27.67г; 0.1 моля), ацетилморфолид (38.75 г; 0.3 моля) и гидроокись натрия (4.00 г; 0.1 моля) в н-октане нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 10 часов. Конденсат, полученный при нагревании до кипения, пропускают через колонку, заполненную молекулярными ситами (4А, 10 г могут быть заменены смесью безводного сульфата натрия и морского песка). В дальнейшем, н-октан (30 мл) отгоняют и добавляют толуол (150 мл). Смесь нагревают до 80°C и дважды экстрагируют водой (100 мл каждая порция). Органический слой отделяют, и высушивают азеотропной перегонкой части растворителя (70 мл). Раствор поддерживают при 40°C и добавляют в течение 15 мин при перемешивании петролейный эфир (100 мл; т;кип. 58-63°C), смесь охлаждают до комнатной температуры и дополнительно перемешивают еще один час. Кристаллы собирают

фильтрацией при пониженном давлении, промывают смесью толуол/петролейный эфир (1 : 3; 100 мл) и высушивают. Выход: 30.35 г (78.2%). Чистота: 100%. Т.пл.: 137-154°C. Маточный раствор дополнительно содержит 1.35 г соединения, таким образом, общий выход очищенного соединения составляет 81.7% от теоретического.

#### Пример 4

Морфолид 3-(4-хлорфенил)-3-(3,4-диметоксифенил)-акриловой кислоты

4-Хлор-3',4'-диметоксибензофенон (276.7 г; 1 моль), N-ацетилморфолин (387.6 г; 3 моля) и порошкообразную гидроокись натрия (40.0 г; 1 моль) в н-октане (600 мл) нагревают до кипения с обратным холодильником при перемешивании в течение 10 часов при внутренней температуре ректификационной колонки 127°C. Конденсат, полученный при нагревании до кипения, (3 л/ч), пропускают через колонку, заполненную молекулярными ситами (4А, 150 г). В дальнейшем, н-октан (450 мл) отгоняют и добавляют толуол (1 л). Смесью нагревают до 80°C и однократно экстрагируют 500 мл воды и дважды 250 мл воды. Органический слой отделяют и высушивают азеотропной перегонкой части растворителя (125 мл) при пониженном давлении. По охлаждении до комнатной температуры уже начинается кристаллизация. Продолжая перемешивание, добавляют в течение 30 минут 750 мл петролейного эфира (т.кип. 58-63°C). После выдерживания в течение ночи кристаллы собирают фильтрацией при пониженном давлении, промывают смесью толуол/петролейный эфир (1 : 3; 400 мл) и высушивают. Выход: 268 г (69.1%). Т.пл.: 140-152°C. Продукт имеет 98.1% чистоты и содержит 0.9% исходного кетона. Маточный раствор содержит дополнительно 25.2 г названного в заглавии соединения и 42.2 г исходного кетона. Промывные воды содержат 207 г - 1.6 моля N-ацетилморфолина.

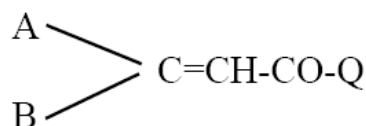
#### Пример 5

Морфолид 3-(4-хлорфенил)-3-(3,4-диметоксифенил)-акриловой кислоты

4-Хлор-3',4'-диметоксибензофенон (6.92 г; 25 ммоль), ацетилморфолид (11.3 г; 87.5 ммоль) и гидроокись натрия (1.65 г; 25 ммоль; чистота (85%)) в циклогексане (40 мл) нагревают до кипения с обратным холодильником при перемешивании в течение 24 часов. Конденсат, полученный при нагревании до температуры кипения, пропускают через колонку, заполненную молекулярными ситами (4А; 10 г). Циклогексан удаляют, используя роторный испаритель, добавляют толуол (50 мл), смесь нагревают до 80°C и экстрагируют водой (40 мл каждая порция) дважды. Органический слой отделяют и высушивают азеотропной перегонкой части растворителя (27 мл) на роторном испарителе. Медленно добавляют петролейный эфир (40 мл; т.кип. 58-63°C), после чего кристаллизуется морфолид 3-(4-хлорфенил)-3-(3,4-диметоксифенил)-акриловой кислоты. Через 1 час осадок собирают фильтрацией при пониженном давлении промывают смесью толуол/петролейный эфир (1 : 3; 20 мл) и высушивают. Выход: 7.6 г (78.48% от теоретич.) Чистота: 97.2%. Т.пл.: 139-157°C. Маточный раствор содержит дополнительно 0.25 г соединения, таким образом, общий выход чистого соединения составляет 78.8% от теоретического.

### Формула изобретения

#### 1. Способ получения амидов 3,3-диарилакриловой кислоты общей формулы

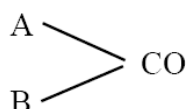


где А является 3,4-диметоксифенилом, 3-этокси-4-метоксифенилом, 3-хлор-4-метоксифенилом, 3-бром-4-метоксифенилом, 3-метил-4-метилфенилом, 3-этил-4-метоксифенилом, 3-пропил-4-метоксифенилом, 3,4-диметилфенилом, 3-амино-4-метоксифенилом, 3,5-дихлор-4-аминофенилом или 3-метокси-4-метилфенилом;

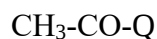
В является 4-дихлорфенилом или 4-(4-хлорфеноксифенилом);

Q является морфолиногруппой;

путем конденсации соединения формулы II



в которой А и В имеют вышеуказанные значения, с соединением формулы III



в которой Q также определен выше, в раство-

рителе в присутствии гидроокиси щелочного металла, *отличающийся* тем, что растворитель выбирают из алканов, циклоалканов или их смеси.

2. Способ по п.1, *отличающийся* тем, что алкан или циклоалкан содержит 5-16 атомов углерода.

3. Способ по п.2, *отличающийся* тем, что алкан или циклоалкан содержит 6-12 атомов углерода.

4. Способ по п.3, *отличающийся* тем, что алкан или циклоалкан содержит 7-8 атомов углерода.

5. Способ по п.4, *отличающийся* тем, что алкан представляет собой н-гептан или н-октан.

6. Способ по п.п.1-5, *отличающийся* тем, что гидроокись щелочного металла представляет собой КОН или NaOH.

7. Способ по любому из п.п.1-6, *отличающийся* тем, что вода из реакционной смеси удаляется азеотропно.

8. Способ по п.п.1-7, *отличающийся* тем, что в реакционную смесь добавляют ароматическое соединение.

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, *отличающийся* тем, что реакцию конденсации проводят при температуре от комнатной до температуры кипения реакционной смеси.