

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 916**

51 Int. Cl.:

C07C 231/08 (2006.01)

C07C 231/06 (2006.01)

C07C 231/12 (2006.01)

C07C 235/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2010** **E 13178853 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016** **EP 2682382**

54 Título: **Método para producir un compuesto de fenilacetamida**

30 Prioridad:

16.02.2009 JP 2009032333

11.06.2009 JP 2009139899

06.10.2009 JP 2009232242

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

28.03.2017

73 Titular/es:

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED
(100.0%)

27-1, Shinkawa 2-chome, Chuo-ku
Tokyo 104-8260, JP

72 Inventor/es:

ISHIDA, HAJIME;
HIROTA, MASAJI;
TAGAMI, YOKO y
MIZUSHIMA, YUYA

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 606 916 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para producir un compuesto de fenilacetamida

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un método para producir un compuesto de fenilacetamida.

Técnica antecedente

10 El documento WO 95/27693 desvela que un compuesto de fenil-N-alquilacetamida 2-sustituida que tiene un grupo alcoxi en la posición 2 tipificado por

15 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida es útil como un fungicida agrícola, y también desvela, como un método para producir el compuesto, un método en el que 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo se hace reaccionar con yoduro de metilo para obtener 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxiacetato de metilo, y después el 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxiacetato de metilo se hace reaccionar con metilamina para obtener 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida.

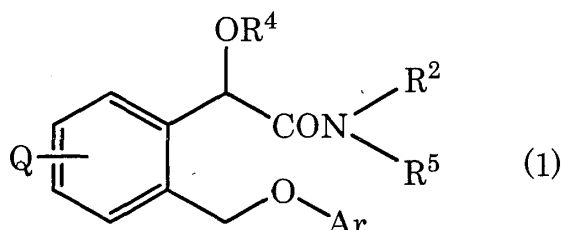
20 El documento JP 9 095462 A desvela un método para la preparación de una derivado de ácido α -hidroxifenilacético.

25 El documento WO 02/10101 A1 desvela un método para producir un alcohol ópticamente activo. El documento JP 2003 026640 A desvela un método para producir una cetona aromática. Los métodos pueden implicar la O-metilación de un grupo hidroxil usando sulfato de dimetilo.

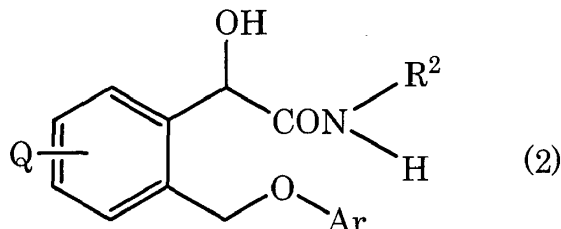
Divulgación de la invención

La presente invención proporciona

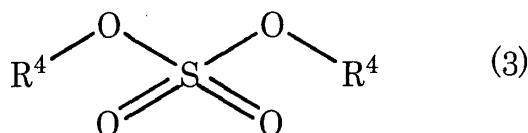
30 [1] un método para producir un compuesto de fenilacetamida representado por la fórmula (1):



35 en la que Q representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, R² representa un átomo de hidrógeno, R⁴ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, Ar representa un grupo fenilo que puede estar sin sustituir o sustituido con alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno, y R⁵ representa R⁴; que comprende hacer reaccionar un compuesto de fenilacetamida representado por la fórmula (2):



40 en la que Q, R² y Ar tienen los mismos significados que se han definido anteriormente; con un sulfato de dialquilo representado por la fórmula (3):



45 en la que R⁴ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente; en presencia de una base; [2] el método de producción de acuerdo con el punto [1], en el que Ar es un grupo 2,5-dimetilfenilo o un grupo 2-

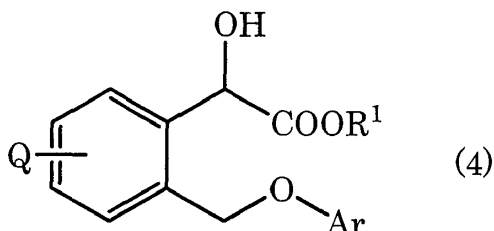
metilfenilo;

[3] el método de producción de acuerdo con el punto [1], en el que Ar es un grupo 2,5-dimetilfenilo;

[4] el método de producción de acuerdo con uno cualquiera del punto [1] a [3], en el que R⁴ es un grupo metilo;

[5] el método de producción de acuerdo con uno cualquiera del punto [1] a [4], en el que la base es un hidróxido de metal alcalino;

[6] el método de producción de acuerdo con uno del punto [1] a [5], en el que un compuesto de éster del ácido acético representado por la fórmula (4):



en el que Q representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, Ar representa un grupo fenilo que puede estar sin sustituir o sustituido con alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno, y R¹ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; se hace reaccionar con un compuesto de amina representado por la fórmula (5):



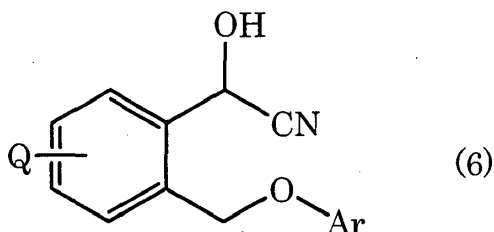
en la que R² representa un átomo de hidrógeno;

para obtener el compuesto de fenilacetamida representado por la fórmula (2),

cuyo compuesto de fenilacetamida se hace reaccionar posteriormente con el sulfato de dialquilo de acuerdo con el método de producción del punto [1];

[7] el método de producción de acuerdo con el punto [6], en el que la reacción del compuesto de éster del ácido acético representado por la fórmula (4) con el compuesto de amina representado por la fórmula (5) se realiza en presencia de un disolvente de alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

[8] el método de producción de acuerdo con el punto [6] o [7], en el que un compuesto de mandelonitrilo representado por la fórmula (6):

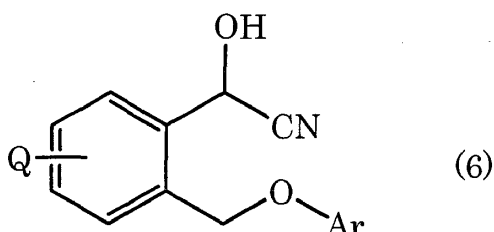


en la que Q representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y Ar representa un grupo fenilo que puede estar sin sustituir o sustituido con alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno; se hace reaccionar con un compuesto de alcohol representado por la fórmula (7):



en la que R¹ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y un ácido, y después el producto resultante se hace reaccionar con agua; para obtener el compuesto de éster acético representado por la fórmula (4); cuyo compuesto de éster acético se hace reaccionar posteriormente con el compuesto de amina de acuerdo con el método de producción del punto [6];

[9] el método de producción de acuerdo con el punto [1], en el que el compuesto de mandelonitrilo representado por la fórmula (6):



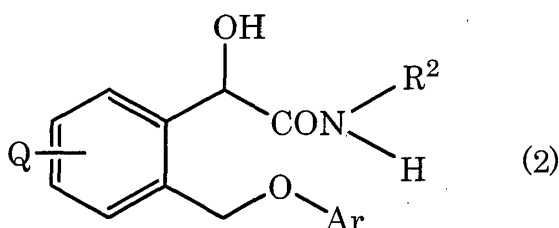
en la que Q representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y Ar representa un grupo fenilo que puede estar sin sustituir o sustituido con alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno; se hace reaccionar con 0,1 a 1 mol de hidrogenocloruro y de 1 a 4 mol de agua, en base a 1 mol del compuesto de mandelonitrilo;

[10] el método de producción de acuerdo con el punto [9], en el que la reacción del compuesto de mandelonitrilo representado por la fórmula (6) con hidrogenocloruro y agua se realiza en presencia de un disolvente de hidrocarburo aromático

para obtener el compuesto de fenilacetamida de fórmula (2); cuyo compuesto de fenilacetamida se hace reaccionar posteriormente con el sulfato de dialquilo de acuerdo con el método de producción del punto [1].

Mejor modo para realizar la invención

En el compuesto de fenilacetamida representado por la fórmula (2) (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como un compuesto acetamida (2)), Q representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.



Los ejemplos del átomo de halógeno incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. Q es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

R² en formula (2) representa un átomo de hidrógeno.

Ar representa un grupo fenilo sin sustituir o sustituido. El sustituyente puede seleccionarse entre grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo y un grupo terc-butilo; y átomos de halógeno, tales como un átomo de flúor y un átomo de cloro. No hay ninguna limitación particular sobre el número de sustituyentes, y el número de sustituyentes es preferiblemente de 1 a 3, más preferiblemente 1 o 2, y particularmente preferiblemente 2.

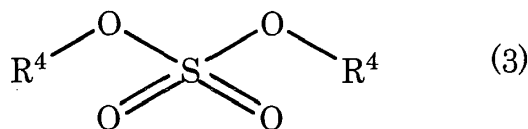
Los ejemplos del grupo fenilo sustituido incluyen un grupo 2-metilfenilo, un grupo 3-metilfenilo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 2,3-dimetilfenilo, un grupo 2,4-dimetilfenilo, un grupo 2,5-dimetilfenilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 3,4-dimetilfenilo, un grupo 3,5-dimetilfenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, un grupo 2-etilfenilo, un grupo 3-etilfenilo, un grupo 4-etilfenilo, un grupo 2,3-dietilfenilo, un grupo 2,4-dietilfenilo, un grupo 2,5-dietilfenilo, un grupo 2,6-dietilfenilo, un grupo 3,5-dietilfenilo, un grupo 2,4,6-trietilfenilo, un grupo 2-propilfenilo, un grupo 3-propilfenilo, un grupo 4-propilfenilo, un grupo 2,4-dipropilfenilo, un grupo 2,5-dipropilfenilo, un grupo 2,6-dipropilfenilo, un grupo 2,4,6-tripropilfenilo, un grupo 2-isopropilfenilo, un grupo 3-isopropilfenilo, un grupo 4-isopropilfenilo, un grupo 2,4-isopropilfenilo, un grupo 2,5-diisopropilfenilo, un grupo 2,6-diisopropilfenilo, un grupo 2,4,6-triisopropilfenilo, un grupo 2-butilfenilo, un grupo 3-butilfenilo, un grupo 4-butilfenilo, un grupo 2,4-dibutilfenilo, un grupo 2,5-dibutilfenilo, un grupo 2,6-dibutilfenilo, un grupo 2,4,6-tributilfenilo, un grupo 2-isobutilfenilo, un grupo 3-isobutilfenilo, un grupo 4-isobutilfenilo, un grupo 2,4-diisobutilfenilo, un grupo 2,5-diisobutilfenilo, un grupo 2,6-diisobutilfenilo, un grupo 2,4,6-triisobutilfenilo, un grupo 2-(terc-butil)fenilo, un grupo 3-(terc-butil)fenilo, un grupo 4-(terc-butil)fenilo, un grupo 2,5-di-(terc-butil)fenilo, un grupo 2,4-di-(terc-butil)fenilo, un grupo 2,6-di-(terc-butil)fenilo, un grupo 2,4,6-tri-(terc-butil)fenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 2,4-difluorofenilo, un grupo 2,4,6-trifluorofenilo, un grupo pentafluorofenilo, un grupo 2-clorofenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 2,4-diclorofenilo, un grupo 2,4,6-triclorofenilo, y un grupo pentaclorofenilo. Entre estos grupos se prefieren un grupo 2,5-dimetilfenilo y un grupo 2-metilfenilo, y es más preferido un grupo 2,5-dimetilfenilo.

Los ejemplos del compuesto de acetamida (2) incluyen

2-[2-(fenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
2-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
2-[2-(3-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
2-[2-(4-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
2-[2-(2-etilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
2-[2-(4-etilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
2-[2-(2-isopropilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
2-[2-(4-isopropilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
2-[2-(2-terc-butilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
2-[2-(4-terc-butilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
2-[2-(2,4-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,

2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2,6-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(3,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2,4-dietilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 5 2-[2-(2,5-dietilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2,6-dietilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2,5-diisopropilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2,6-diisopropilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2,4,5-trimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 10 2-[2-(2,4,6-trimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(3,4,5-trimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)-3-clorofenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2-metilfenoximetil)-3-clorofenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-hidroxiacetamida,
 15 2-[2-(2-metilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)-5-clorofenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2-metilfenoximetil)-5-clorofenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)-6-clorofenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2-metilfenoximetil)-6-clorofenil]-2-hidroxiacetamida,
 20 2-[2-(2,5-dietilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2-etilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2,5-diisopropilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-hidroxiacetamida, y
 2-[2-(2-isopropilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-hidroxiacetamida.

25 En el sulfato de dialquilo representado por la fórmula (3) (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como un sulfato de dialquilo (3)), R^4 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.



30 Los ejemplos del grupo alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo sec-butilo, un grupo isobutilo y un grupo terc-butilo, y se prefiere un grupo metilo.

35 Los ejemplos del sulfato de dialquilo (3) incluyen sulfatos de dialquilo que tienen un grupo alquilo lineal, tal como sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, sulfato de dipropilo y sulfato de dibutilo; y sulfatos de dialquilo que tienen un grupo alquilo ramificado, tal como sulfato de diisopropilo y sulfato de diisobutilo, y se prefieren sulfatos de dialquilo que tienen un grupo alquilo lineal, y es más preferido sulfato de dimetilo.

40 Como tales sulfatos de dialquilo (3), pueden usarse sulfatos de dialquilo disponibles en el mercado o los producidos mediante un método conocido.

La cantidad del sulfato de dialquilo (3) usada es normalmente de 1 a 20 mol, y preferiblemente de 1 a 10 mol, en base a 1 mol del compuesto de acetamida (2).

45 La reacción del compuesto de acetamida (2) con el sulfato de dialquilo (3) se realiza en presencia de una base. Los ejemplos de la base incluyen hidróxidos de metales alcalinos tal como hidróxido sódico e hidróxido potásico; e hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio, y se prefieren los hidróxidos de metales alcalinos, y es más preferido hidróxido sódico.

50 La cantidad de la base usada es normalmente de 2 a 50 moles, y preferiblemente de 2 a 20 moles, en base a 1 mol del compuesto de acetamida (2).

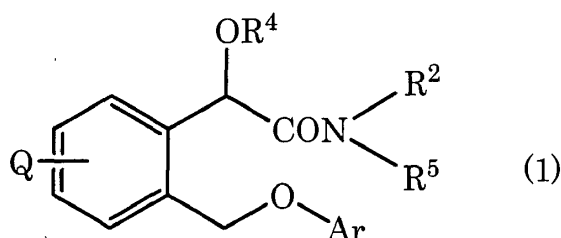
55 La reacción del compuesto de acetamida (2) con el sulfato de dialquilo (3) se realiza normalmente en presencia de un disolvente inerte en la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes de alcohol tales como metanol y etanol; disolventes de hidrocarburo aromático, tales como tolueno y xileno; disolventes de éter, tales como éter dietílico y tetrahidrofurano; y agua. Estos disolventes pueden usarse en solitario, dos o más tipos de disolventes pueden usarse en combinación. Entre estos disolventes, se prefieren disolventes de hidrocarburo aromático, y es más preferido tolueno o xileno. No existe ninguna limitación particular sobre la cantidad de los disolventes usados, y es preferiblemente de 0,5 a 100 partes en peso, y más preferiblemente de 1 a 20 partes en peso, en base a 1 parte en peso del compuesto de acetamida (2).

La reacción del compuesto de acetamida (2) con el sulfato de dialquilo (3) se realiza mezclando el compuesto de acetamida (2), el sulfato de dialquilo (3) y la base, y no existe ninguna limitación particular sobre el orden de mezcla de estos componentes. Por ejemplo, el sulfato de dialquilo (3) y la base pueden añadirse simultáneamente al compuesto de acetamida (2) ajustado a la temperatura de la reacción, o la base puede añadirse al compuesto de acetamida (2) ajustado a la temperatura de la reacción, y después puede añadirse el sulfato de dialquilo (3). Entre estos, se prefiere que la base se añada al compuesto de acetamida (2) ajustado a la temperatura de la reacción, y después puede añadirse el sulfato de dialquilo (3). No existe ninguna limitación particular sobre el tiempo de la base y el sulfato de dialquilo (3) añadido.

La temperatura de reacción es normalmente de 0 a 70 °C, y preferiblemente de 10 a 50 °C. El tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción, y es normalmente de 0,5 a 20 horas, y preferiblemente de 1 a 10 horas.

El progreso de la reacción puede reconocerse por medios analíticos generales tales como cromatografía líquida de alta resolución y cromatografía de gases.

Después de la finalización de la reacción, por ejemplo, la mezcla de reacción obtenida puede lavarse con agua o una solución acuosa de ácido, tal como ácido clorhídrico diluido, y después se concentra para obtener un compuesto de fenilacetamida representado por la fórmula (1) (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como un compuesto de fenilacetamida (1)):



en la que Q, R², R⁴ y Ar tienen los mismos significados que se han definido anteriormente; y R⁵ representa R⁴. El compuesto de fenilacetamida (1) obtenido de esta manera puede purificarse adicionalmente por medios de purificación generales tal como cromatografía en columna.

Cuando el compuesto de acetamida (2) en el que se usa R² es un átomo de hidrógeno, el compuesto de fenilacetamida (1) se obtiene, en el que un grupo hidroxilo en la posición 2 se alquila y un átomo de nitrógeno en el resto de amida también se monoalquila. El método de la presente invención es ventajoso porque el compuesto de fenilacetamida (1), en el que un grupo hidroxilo en la posición 2 se alquila y un átomo de nitrógeno en el resto de amida también se monoalquila, se obtiene en una etapa cuando se usa el compuesto de acetamida (2), en el que R² es un átomo de hidrógeno. Además, el compuesto de fenilacetamida, en el que un átomo de nitrógeno en el resto de amida se dialquila, apenas se genera como un subproducto, cuando se usa el compuesto de acetamida (2), en el que R² es un átomo de hidrógeno. Además, un compuesto de fenilacetamida, en el que un átomo de nitrógeno en el resto de amida se alquila, apenas se genera como un subproducto, incluso cuando se usa el compuesto de acetamida (2) en el que R² es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Por consiguiente, el compuesto de fenilacetamida objetivo (1) puede obtenerse con un buen rendimiento. Además, el compuesto de fenilacetamida (1) que tiene buena pureza, puede obtenerse fácilmente debido a que hay menos subproductos.

Los ejemplos del compuesto de fenilacetamida (1) obtenido de esta manera incluyen

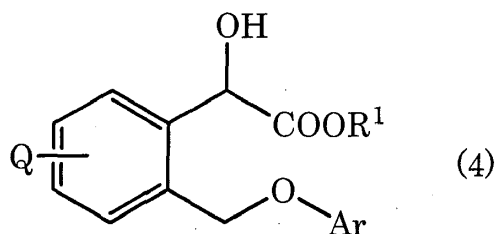
2-[2-(fenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(3-metilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(4-metilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2-etilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(4-etilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2-isopropilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(4-isopropilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2-terc-butilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(4-terc-butilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,4-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,6-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(3,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,4-dietilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,5-dietilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,6-dietilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,5-diisopropilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,

2-[2-(2,6-diisopropilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,4,5-trimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,4,6-trimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(3,4,5-trimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)-3-clorofenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2-metilfenoximetil)-3-clorofenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2-metilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)-5-clorofenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2-metilfenoximetil)-5-clorofenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)-6-clorofenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2-metilfenoximetil)-6-clorofenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,5-dietilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2-etilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,5-diisopropilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2-isopropilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-2-etoxi-N-etilacetamida,
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-etoxi-N-etilacetamida,
 2-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-2-propoxi-N-propilacetamida,
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-propoxi-N-propilacetamida,
 2-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-2-butoxi-N-butilacetamida, y
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-butoxi-N-butilacetamida.

Entre ellos, se prefieren

2-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida, y
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida, y
 es más preferido 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida.

El compuesto de acetamida (2) puede producirse haciendo reaccionar un compuesto de éster del ácido acético representado por la fórmula (4) (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como un compuesto de éster del ácido acético (4)):



en la que Q y Ar tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y R¹ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; con un compuesto de amina representado por la fórmula (5) (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como un compuesto de amina (5)):



en la que R² tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente. Los ejemplos del compuesto de éster del ácido acético (4) incluyen compuestos de 2-hidroxiacetato de metilo, tales como 2-[2-(fenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(3-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(4-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(2-etilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(4-etilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(2-isopropilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(4-isopropilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(2-terc-butilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(4-terc-butilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(2,4-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(2,6-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(3,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(2,4-dietilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(2,5-dietilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(2,6-dietilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(2,5-diisopropilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(2,6-diisopropilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(2,4,5-trimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(2,4,6-trimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(3,4,5-trimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)-3-clorofenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(2-metilfenoximetil)-3-clorofenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(2-metilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)-5-clorofenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(2-metilfenoximetil)-5-clorofenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)-6-clorofenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(2-metilfenoximetil)-6-clorofenil]-2-hidroxiacetato de

metilo, 2-[2-(2,5-dietilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(2-etilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-hidroxiacetato de metilo, 2-[2-(2,5-diisopropilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-hidroxiacetato de metilo, y 2-[2-(2-isopropilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-hidroxiacetato de metilo; compuestos de 2-hidroxiacetato de etilo, tales como 2-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de etilo, y 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de etilo; compuestos de 2-hidroxiacetato de propilo, tal como 2-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de propilo, y 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de propilo; compuestos de 2-hidroxiacetato de isopropilo, tal como 2-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de isopropilo, y 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de isopropilo; compuestos de 2-hidroxiacetato de butilo, tales como 2-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de butilo, y 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de butilo; compuestos de 2-hidroxiacetato de isobutilo, tal como 2-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de isobutilo; compuestos de 2-hidroxiacetato de terc-butilo, tales como 2-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de terc-butilo, y 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de terc-butilo; compuestos de 2-hidroxiacetato de isobutilo, tal como 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de isobutilo; y similares. Entre estos compuestos, se prefieren 2-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo y 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo, y es más preferido 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo.

Como tal compuesto de amina (5), pueden usarse compuestos de amina disponibles en el mercado o los producidos por un método conocido.

La cantidad del compuesto de amina (5) usada es normalmente de 1 a 10 moles, y preferiblemente de 1 a 6 moles, en base a 1 mol del compuesto de éster del ácido acético (4).

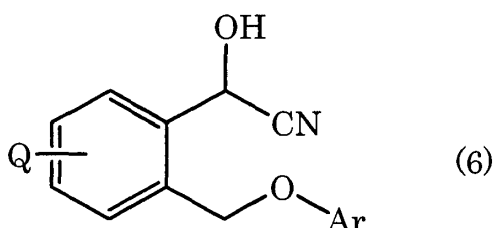
La reacción del compuesto de éster del ácido acético (4) con el compuesto de amina (5) se realiza normalmente en presencia de un disolvente inerte en la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes de alcohol que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metanol y etanol; disolventes de hidrocarburo aromático, tales como tolueno y xileno; disolventes de éter, tales como éter dietílico y tetrahidrofurano; y agua. Estos disolventes pueden usarse en solitario, o dos o más tipos de disolventes pueden usarse en combinación. Entre estos disolventes, se prefieren disolventes hidrocarburo aromáticos, disolventes de alcohol que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y disolventes mixtos de los mismos, y son más preferidos disolventes de alcohol que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y disolventes mixtos de disolventes de alcohol que tienen de 1 a 4 átomos de carbono con disolventes de hidrocarburo aromático. No existe ninguna limitación particular sobre la cantidad del disolvente usado, y es normalmente de 0,5 a 100 partes en peso, y preferiblemente de 1 a 10 partes en peso, en base a 1 parte en peso del compuesto de éster del ácido acético (4).

La temperatura de reacción es normalmente de 0 a 100 °C, y preferiblemente de 20 a 60 °C. El tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción, y es normalmente de 0,5 a 100 horas, y preferiblemente de 1 a 50 horas. El progreso de la reacción puede reconocerse por métodos analíticos generales tales como cromatografía líquida de alta resolución y cromatografía de gases.

La reacción del compuesto de éster del ácido acético (4) con el compuesto de amina (5) se realiza normalmente mezclando ambos compuestos. No existe ninguna limitación particular sobre el orden de mezcla y, por ejemplo, se ilustra un método en el que el compuesto de amina (5) se añade normalmente al compuesto de éster del ácido acético (4) durante 0,5 a 100 horas, y preferiblemente durante 1 a 50 horas.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción obtenida contiene el compuesto de acetamida (2). La mezcla de reacción puede usarse en la reacción anterior del compuesto de acetamida (2) con el sulfato de dialquilo (3) directamente o después del lavado. Como alternativa, el compuesto de acetamida (2) puede separarse de la mezcla de reacción por concentración, cristalización o similares, y el compuesto de acetamida (2) separado de esta manera puede usarse en la reacción anterior del compuesto de acetamida (2) con el sulfato de dialquilo (3). El compuesto de acetamida (2) separado de esta manera puede purificarse adicionalmente por medios de purificación generales tal como cromatografía en columna.

El compuesto de éster del ácido acético (4) puede producirse haciendo reaccionar un compuesto de mandelonitrilo representado por la fórmula (6) (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como un compuesto de mandelonitrilo (6)):



en la que Q y Ar tienen los mismos significados que se han definido anteriormente; con un compuesto de alcohol representado por la fórmula (7) (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como un compuesto de alcohol (7)):



en la que R^1 tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente; y un ácido, y después haciendo reaccionar el producto obtenido con agua.

10 Los ejemplos del compuesto de mandelonitrilo (6) incluyen 2-(fenoximetil)mandelonitrilo, 2-(2-metilfenoximetil)mandelonitrilo, 2-(3-metilfenoximetil)mandelonitrilo, 2-(4-metilfenoximetil)mandelonitrilo, 2-(2-etilfenoximetil)mandelonitrilo, 2-(4-etilfenoximetil)mandelonitrilo, 2-(2-isopropilfenoximetil)mandelonitrilo, 2-(4-isopropilfenoximetil)mandelonitrilo, 2-(2-terc-butilfenoximetil)mandelonitrilo, 2-(4-terc-butilfenoximetil)mandelonitrilo, 2-(2,4-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo, 2-(2,5-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo, 2-(2,6-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo, 2-(2,4,6-trimetilfenoximetil)mandelonitrilo, 2-(3,5-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo, 2-(2,4-dietilfenoximetil)mandelonitrilo, 2-(2,5-dietilfenoximetil)mandelonitrilo, 2-(2,6-dietilfenoximetil)mandelonitrilo, 2-(2,5-diisopropilfenoximetil)mandelonitrilo, 2-(2,6-diisopropilfenoximetil)mandelonitrilo, 2-(2,4,5-trimetilfenoximetil)mandelonitrilo, 2-(2,4,6-trimetilfenoximetil)mandelonitrilo, 2-(3,4,5-trimetilfenoximetil)mandelonitrilo, 2-(2,5-dimetilfenoximetil)-3-cloromandelonitrilo, 2-(2-metilfenoximetil)-3-cloromandelonitrilo, 2-(2,5-dimetilfenoximetil)-4-cloromandelonitrilo, 2-(2-metilfenoximetil)-4-cloromandelonitrilo, 2-(2,5-dimetilfenoximetil)-5-cloromandelonitrilo, 2-(2-metilfenoximetil)-5-cloromandelonitrilo, 2-(2,5-dimetilfenoximetil)-6-cloromandelonitrilo, 2-(2-metilfenoximetil)-6-cloromandelonitrilo, 2-(2,5-dietilfenoximetil)-4-cloromandelonitrilo, 2-(2-etilfenoximetil)-4-cloromandelonitrilo, 2-(2,5-diisopropilfenoximetil)-4-cloromandelonitrilo, y 2-(2-isopropilfenoximetil)-4-cloromandelonitrilo. Entre estos compuestos, se prefieren 2-(2-metilfenoximetil)mandelonitrilo y 2-(2,5-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo, y es más preferido 2-(2, 5-dimetilfenoximetil) mandelonitrilo.

El compuesto de mandelonitrilo (6) puede producirse haciendo reaccionar un compuesto de aldehído correspondiente con cianuro de hidrógeno.

30 Los ejemplos del compuesto alcohol (7) incluyen metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol y 2-butanol, y se prefiere metanol.

Los ejemplos del ácido incluyen ácido sulfúrico, hidrogenocloruro y ácido p-toluenosulfónico, y se prefiere hidrogenocloruro. La cantidad del ácido usado es normalmente de 1 a 10 moles, y preferiblemente de 1 a 5 moles, en base a 1 mol del compuesto de mandelonitrilo (6). Tal ácido puede usarse mediante mezcla con el compuesto de alcohol (7). En particular, se prefiere usar una solución obtenida disolviendo hidrogenocloruro en el compuesto de alcohol (7). El contenido del hidrogenocloruro en la solución obtenida por disolución del hidrogenocloruro en el compuesto de alcohol (7) es preferiblemente de 20 a 60 partes en peso, y más preferiblemente de 40 a 55 partes en peso, en base a 100 partes en peso de la solución. Cuando se usa hidrogenocloruro como el ácido, la cantidad del hidrogenocloruro usado es preferiblemente de 1 a 5 moles, más preferiblemente de 1,2 a 3 moles, y particularmente preferiblemente de 1,2 a 2,5 moles, en base a 1 mol del compuesto de mandelonitrilo (6).

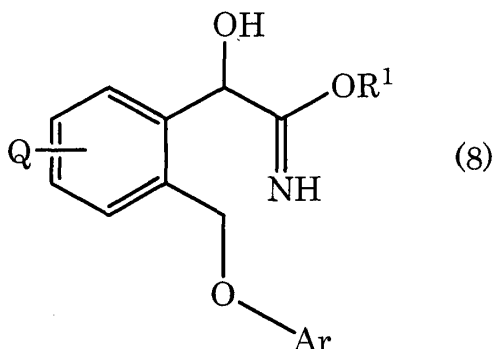
La reacción del compuesto de mandelonitrilo (6), el compuesto de alcohol (7) y el ácido se realiza normalmente en presencia de un disolvente orgánico. Los ejemplos del disolvente orgánico incluyen disolventes de hidrocarburo aromático, tales como benceno, tolueno, xileno y clorobenceno; disolventes de hidrocarburo alifático tales como hexano y heptano; disolventes de hidrocarburo alicíclico tales como ciclopentano y ciclohexano; disolventes de cetona tales como metil etil cetona y metil isobutil cetona; y disolventes de éter, tales como éter dietílico, éter dibutílico, tetrahidrofurano y tetrahidropirano. Estos disolventes pueden usarse en solitario, o dos o más tipos de disolventes pueden usarse en combinación. Entre estos disolventes, se prefieren disolventes de hidrocarburo aromático. La cantidad del disolvente orgánico usada es normalmente de 0,5 a 10 partes en peso, y preferiblemente de 1 a 5 partes en peso, en base a 1 parte en peso del compuesto de mandelonitrilo (6).

La reacción del compuesto de mandelonitrilo (6), el alcohol (7) y el ácido se realiza normalmente mezclando estos tres componentes en presencia de un disolvente orgánico, y es preferible añadir una mezcla del ácido y el compuesto de alcohol (7) a una mezcla del disolvente orgánico y el compuesto de mandelonitrilo (6). El ácido puede añadirse de una vez, y se añade preferiblemente gradualmente durante 0,5 a 20 horas, y más preferiblemente durante 1 a 10 horas.

La temperatura de reacción es normalmente de -20 a 50 °C, y preferiblemente de 0 a 30 °C. El tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción, y es normalmente de 0,5 a 20 horas, y preferiblemente de 1 a 10 horas.

El progreso de la reacción puede reconocerse por medios analíticos generales tales como cromatografía líquida de alta resolución y cromatografía de gases.

La mezcla de reacción obtenida de esta manera contiene un compuesto de imino éster representado por la fórmula (8), o una sal del mismo (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como un compuesto de imino éster (8)):



en la que Q, R¹ y Ar tienen los mismos significados que se han definido anteriormente. El compuesto de éster del ácido acético (4) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto de imino éster (8) con agua. El compuesto de imino éster (8) puede separarse de la mezcla de reacción y hacerse reaccionar con agua, y es preferible hacer reaccionar la mezcla de reacción tal cual con agua.

La cantidad de agua usada es normalmente de 0,1 a 10 partes en peso, preferiblemente de 0,5 a 5 partes en peso, y más preferiblemente de 0,5 a 3 partes en peso, en base a 1 parte en peso del compuesto de mandelonitrilo (6).

La reacción del compuesto imino éster (8) con agua se realiza normalmente mezclando ambos componentes, y no existe ninguna limitación particular sobre el orden de mezcla. Es preferible realizar la reacción añadiendo gradualmente agua a una mezcla de reacción. El tiempo del agua añadido se normalmente de 0,5 a 20 horas, y preferiblemente de 1 a 10 horas.

La temperatura de reacción es normalmente de 0 a 70 °C, y preferiblemente de 5 a 60 °C. El tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción, y es normalmente de 0,5 a 20 horas, y preferiblemente de 1 a 10 horas.

El progreso de la reacción puede reconocerse por medios analíticos generales tales como cromatografía líquida de alta resolución y cromatografía de gases.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción obtenida que contiene el compuesto de éster del ácido acético (4) puede usarse en la reacción anterior del compuesto de éster del ácido acético (4) con el compuesto de amina (5) directamente o después del lavado. Como alternativa, el compuesto de éster del ácido acético (4) puede separarse de la mezcla de reacción por concentración, cristalización o similares para usar en la reacción anterior del compuesto de éster del ácido acético (4) con el compuesto de amina (5). El compuesto de éster del ácido acético (4) separado de esta manera puede purificarse adicionalmente por medios de purificación generales tal como cromatografía en columna.

Además, el compuesto de acetamida (2) en el que R² es un átomo de hidrógeno puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de mandelonitrilo (6) con 0,1 a 1 mol de hidrogenocloruro y de 1 a 4 mol de agua, en base a 1 mol del compuesto de mandelonitrilo (6). En la reacción, la formación de un compuesto de ácido carboxílico producido por la hidrólisis del compuesto de acetamida (2) tiende a suprimirse y, por lo tanto, es un método preferido para producir el compuesto de acetamida (2) en el que R² es un átomo de hidrógeno.

Puede usarse ácido clorhídrico, una solución acuosa de hidrogenocloruro, en lugar de hidrogenocloruro. Cuando se usa ácido clorhídrico, la concentración de hidrogenocloruro es normalmente del 10 al 36 % en peso, y preferiblemente del 25 al 36 % en peso. Como se ha descrito anteriormente, la cantidad de hidrogenocloruro usada es de 0,1 a 1 mol, y preferiblemente de 0,5 a 1 mol, en base a 1 mol del compuesto de mandelonitrilo (6). Cuando la cantidad de hidrogenocloruro usado es 0,1 moles o más en base a 1 mol del mandelonitrilo (6), el rendimiento del compuesto de acetamida (2) en el que R² es un átomo de hidrógeno, tiende a mejorarse. Por otro lado, cuando la cantidad es 1 mol o menos en base a 1 mol del compuesto de mandelonitrilo (6), el progreso de la reacción de hidrólisis del compuesto de acetamida (2) tiende a suprimirse.

Puede usarse agua en solitario o simultáneamente con hidrogenocloruro en forma de ácido clorhídrico. Como se ha descrito anteriormente, la cantidad de agua usada es de 1 a 4 moles, y preferiblemente de 2 a 4 moles, en base a 1 mol del compuesto de mandelonitrilo (6). Cuando la cantidad de agua usada es 1 mol o más en base a 1 mol del compuesto de mandelonitrilo (6), la tasa de conversión del compuesto de mandelonitrilo (6) tiende a mejorarse. Por otro lado, cuando la cantidad es 4 moles o menos en base a 1 mol del compuesto de mandelonitrilo (6), el progreso de la reacción de hidrólisis del compuesto de acetamida (2) tiende a suprimirse.

La reacción del compuesto de mandelonitrilo (6), hidrogenocloruro y agua se realiza preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico. Los ejemplos del disolvente orgánico incluyen disolventes de hidrocarburo aromático tales como benceno, tolueno, xileno y clorobenceno; disolventes de hidrocarburo alifático tales como hexano y heptano; disolventes de hidrocarburo alicíclico tales como ciclopentano y ciclohexano; disolventes de cetona tales como metil etil cetona y metil isobutil cetona; y disolventes de éter, tales como éter dietílico, éter dibutílico, tetrahidrofurano y tetrahidropirano. Estos disolventes pueden usarse en solitario, o dos o más tipos de disolventes pueden usarse en combinación. Entre estos disolventes, se prefieren disolventes de hidrocarburo aromático.

La cantidad del disolvente orgánico usada es normalmente de 0,5 a 10 partes en peso, y preferiblemente de 1 a 5 partes en peso, en base a 1 parte en peso del compuesto de mandelonitrilo (6).

La reacción se realiza mezclando el compuesto de mandelonitrilo (6), hidrogenocloruro y agua. Por ejemplo, puede añadirse hidrogenocloruro y agua al compuesto de mandelonitrilo (6), o puede añadirse el compuesto de mandelonitrilo (6) a hidrogenocloruro y agua. Como alternativa, el compuesto de mandelonitrilo (6) puede diluirse con un disolvente orgánico antes de mezclar la solución diluida con hidrogenocloruro y agua.

La temperatura de reacción es normalmente de -20 a 100 °C, y preferiblemente de 20 a 80 °C. El tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción, y es normalmente de 0,5 a 20 horas, y preferiblemente de 1 a 10 horas.

El progreso de la reacción puede reconocerse por medios analíticos generales tales como cromatografía líquida de alta resolución y cromatografía de gases.

La mezcla de reacción obtenida puede usarse en la reacción anterior del compuesto de acetamida (2) con el sulfato de dialquilo (3) directamente o después del lavado. Como alternativa, el compuesto de acetamida (2) puede separarse de la mezcla de reacción por concentración, cristalización o similares, y el compuesto de acetamida (2) separado puede usarse en la reacción anterior del compuesto de acetamida (2) con el sulfato de dialquilo (3). El compuesto de acetamida (2) separado de esta manera puede purificarse adicionalmente por medios de purificación generales tal como cromatografía en columna.

Ejemplos

La presente invención se describirá en más detalle a continuación por medio de Ejemplos, pero la invención no se limita a los mismos. El análisis se realizó usando cromatografía líquida de alta resolución de acuerdo con un método estándar interno.

Ejemplo 1 (Ejemplo de referencia)

A 10,0 g de 2-(2,5-dimetilfenoximetil)-mandelonitrilo (contenido: 96 % en peso) se le añadieron 30 g de xileno, 3,66 g de hidrogenocloruro y 0,648 g de agua. La mezcla obtenida se calentó a 50 °C, se agitó y se mantuvo a la misma temperatura durante 3 horas para obtener una solución de xileno que contenía 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida (rendimiento: 65,7 %). La formación de subproductos generados por la hidrólisis de 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida no se reconoció.

Ejemplo 2 (Ejemplo de referencia)

Una solución de xileno que contenía 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida se obtuvo realizando la reacción de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que la mezcla obtenida se calentó a 70 °C, se agitó y se mantuvo a la misma temperatura durante 1 hora en el Ejemplo 1. La tasa de conversión de 2-(2,5-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo fue del 67,7 %, y el rendimiento de amida del ácido 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacético fue del 46,3 %. La formación de subproductos generados por la hidrólisis de 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida no se reconoció.

Ejemplo 3 (Ejemplo de referencia)

A 10,0 g de 2-(2,5-dimetilfenoximetil)-mandelonitrilo (contenido: 96 % en peso) se le añadieron 30 g de xileno y 1,02 g de ácido clorhídrico al 36 % en peso. La mezcla obtenida se calentó a 50 °C, se agitó y se mantuvo a la misma temperatura durante 7 horas para obtener una mezcla de reacción que contenía 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida. La tasa de conversión de 2-(2,5-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo fue del 40,0 %, y el rendimiento de 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida fue del 30,2 %. La formación de subproductos generados por la hidrólisis de 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida no se reconoció.

Ejemplo 4 (Ejemplo de referencia)

Una mezcla de reacción que contenía 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida se obtuvo realizando la reacción de la misma manera que en el Ejemplo 3, excepto que la cantidad de ácido clorhídrico al 36 % usado fue 2,03 g y la mezcla obtenida se agitó y se mantuvo a 50 °C durante 4 horas en el Ejemplo 3. La tasa de conversión de

2-(2,5-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo fue del 68,4 %, y el rendimiento de 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida fue del 53,1 %. La formación de subproductos generados por la hidrólisis de 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida no se reconoció.

5 Ejemplo 5

Una solución de xileno que contenía 0,33 g de 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida se ajustó a 20 °C con agitación. A la solución de xileno se le añadieron gota a gota 1,2 g de una solución acuosa de hidróxido sódico acuoso al 48 % en peso durante 1 hora seguido de 0,70 g de sulfato de dimetilo durante 1 hora. La mezcla obtenida se agitó a 20 °C durante 5 horas para obtener una mezcla de reacción que contenía 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida.

A la mezcla de reacción obtenida se le añadieron 1,3 g de agua. La mezcla obtenida se calentó a 50 °C, y después se eliminó la capa de agua. La capa orgánica obtenida se lavó a 50 °C con 1,3 g de ácido clorhídrico al 5 % en peso. La capa orgánica obtenida se lavó a 50 °C con 1,3 g de agua. La capa orgánica obtenida se concentró para obtener 0,36 g (contenido: 96,5 %) de 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida (rendimiento: 96 %). La formación de 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N,N'-dimetilacetamida no se reconoció.

20 Ejemplo 6 (Ejemplo de referencia)

En primer lugar, se mezclaron 255,9 g (contenido: 93 % en peso) de 2-(2,5-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo con 469,0 g de xileno. La mezcla obtenida se ajustó a 7 °C con agitación. A la mezcla se le añadieron gota a gota 160,1 g de una solución de hidrogenocloruro/metanol al 47 % en peso durante 2 horas. La mezcla obtenida se agitó y se mantuvo a 7 °C durante 2 horas para obtener una mezcla de reacción que contenía cloruro de 1-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-1-hidroxi-2-metoxietanoiminio.

A la mezcla de reacción obtenida se le añadieron gota a gota 320,1 g de agua a 7 °C durante 1 hora. La mezcla obtenida se agitó y se mantuvo a 50 °C durante 1 hora, y después se separaron 312,6 g de una capa orgánica. El contenido de 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo en la capa orgánica fue del 82,4 % en peso, y el rendimiento fue del 96,2 %.

Ejemplo 7 (Ejemplo de referencia)

Después, 30,0 g (contenido: 25 % en peso) de la capa orgánica que contenía 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo se ajustaron a 50 °C con agitación. A la capa se le añadieron gota a gota 5,8 g de una solución de metilamina/metanol al 40 % en peso durante 1 hora. La mezcla obtenida se agitó y se mantuvo a 50 °C durante 10 horas para obtener una mezcla de reacción que contenía 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida.

La mezcla de reacción obtenida se concentró en condiciones de presión reducida para retirar los componentes de baja ebullición. El residuo se ajustó a 50 °C, y se lavó con 7,7 g de agua y después con 7,7 g de una solución acuosa al 5 % en peso de ácido sulfúrico para obtener 31,5 g de una solución (contenido: 23,8 % en peso) que contenía 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida. Rendimiento: 100 %.

45 Ejemplo 8 (Ejemplo de referencia)

Después, se ajustaron 31,1 g de la solución que contenía 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida obtenida en el Ejemplo 7 a 17 °C con agitación. A la solución se le añadieron gota a gota 7,0 g de una solución acuosa al 48 % en peso de hidróxido sódico durante 0,5 horas seguido de 4,2 g de sulfato de dimetilo durante 2 horas. La mezcla obtenida se agitó y se mantuvo a 19 °C durante 5 horas para obtener una mezcla de reacción que contenía 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida.

A la mezcla de reacción obtenida se le añadieron 7,4 g de agua. La mezcla obtenida se calentó a 50 °C, y una capa orgánica se obtuvo a la misma temperatura. La capa orgánica obtenida se lavó a la misma temperatura con 7,4 g de ácido clorhídrico al 5 % en peso y después con 7,5 g de agua para obtener 32,1 g de una solución (contenido: 24,0 % en peso) que contenía 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida. Rendimiento: 99,1 %.

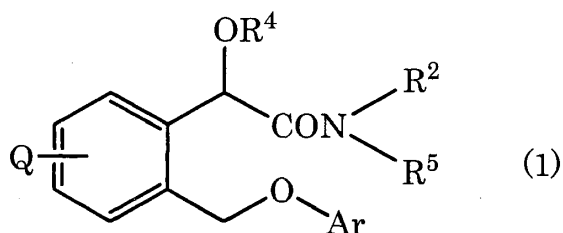
La solución obtenida se concentró hasta que el contenido de 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida fue del 42,5 % en peso, y después se calentó a 60 °C. La solución obtenida se enfrió, y los cristales precipitados se separaron por filtración, se lavaron con heptano, y se secaron en condiciones de presión reducida para obtener cristales de 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida.

Aplicabilidad industrial

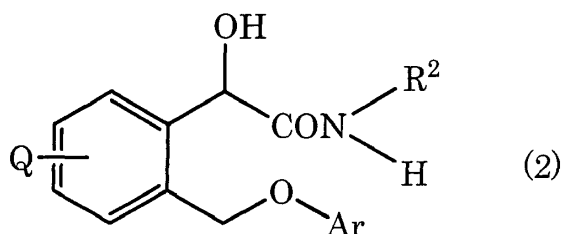
De acuerdo con la presente invención, un compuesto de fenilacetamida puede producirse con un rendimiento satisfactorio.

REIVINDICACIONES

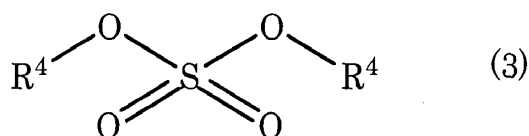
1. Un método para producir un compuesto de fenilacetamida representado por la fórmula (1):



en la que Q representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, R² representa un átomo de hidrógeno, R⁴ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, Ar representa un grupo fenilo que puede estar sin sustituir o sustituido con alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno, R⁵ representa R⁴; que comprende hacer reaccionar un compuesto de fenilacetamida representado por la fórmula (2):



en la que Q, R² y Ar tienen los mismos significados que se han definido anteriormente; con un sulfato de dialquilo representado por la fórmula (3):



en la que R⁴ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente; en presencia de una base.

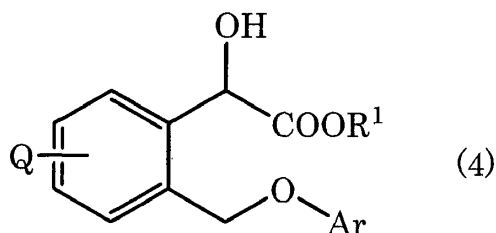
2. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ar es un grupo 2,5-dimetilfenilo o un grupo 2-metilfenilo.

3. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ar es un grupo 2,5-dimetilfenilo.

4. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R⁴ es un grupo metilo.

5. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la base es un hidróxido de metal alcalino.

6. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que un compuesto de éster del ácido acético representado por la fórmula (4):



en la que Q representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, Ar representa un grupo fenilo que puede estar sin sustituir o sustituido con alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno, y R¹ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

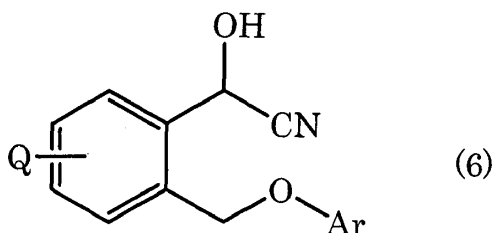
se hace reaccionar con un compuesto de amina representado por la fórmula (5):



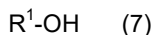
5 en la que R^2 representa un átomo de hidrógeno;
para obtener el compuesto de fenilacetamida representado por la fórmula (2),
cuyo compuesto de fenilacetamida se hace reaccionar posteriormente con el sulfato de dialquilo de acuerdo con el
método de producción de la reivindicación 1.

10 7. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la reacción del compuesto de éster del
ácido acético representado por la fórmula (4) con el compuesto de amina representado por la fórmula (5) se realiza
en presencia de un disolvente de alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

15 8. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 6, en el que un compuesto de mandelonitrilo
representado por la fórmula (6):

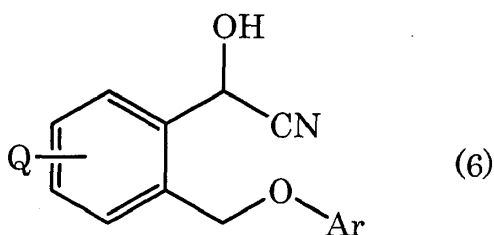


20 en la que Q representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y Ar representa un grupo fenilo que puede
estar sin sustituir o sustituido con alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno; se hace reaccionar con
un compuesto de alcohol representado por la fórmula (7):



25 en la que R^1 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;
y un ácido, y después el producto resultante se hace reaccionar con agua;
para obtener el compuesto de éster acético representado por la fórmula (4);
cuyo compuesto de acético éster se hace reaccionar posteriormente con el compuesto de amina de acuerdo con el
método de producción de la reivindicación 6.

30 9. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de mandelonitrilo
representado por la fórmula (6):



35 en la que Q representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y Ar representa un grupo fenilo que puede
estar sin sustituir o sustituido con alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno;
se hace reaccionar con 0,1 a 1 mol de hidrogenocloruro y de 1 a 4 mol de agua, en base a 1 mol del compuesto de
mandelonitrilo;

40 para obtener el compuesto de fenilacetamida de fórmula (2);
cuyo compuesto de fenilacetamida se hace reaccionar posteriormente con el sulfato de dialquilo de acuerdo con el
método de producción de la reivindicación 1.

45 10. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la reacción del compuesto de
mandelonitrilo representado por la fórmula (6) con hidrogenocloruro y agua se realiza en presencia de un disolvente
de hidrocarburo aromático.