

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 404**

51 Int. Cl.:

C07C 231/06 (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 13178854 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016** **EP 2662352**

54 Título: **Método para la producción de 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:

31.03.2017

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 2 607 404 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 la producción de compuesto de fenilacetamida

5 Campo técnico

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

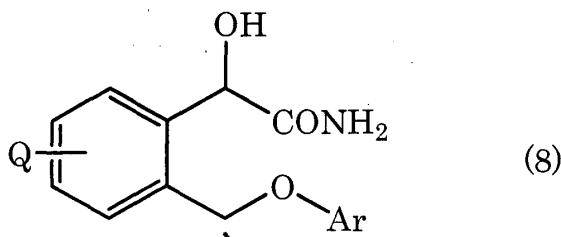
Antecedentes

10 El documento WO 95/27693 desvela que un compuesto de fenil-N-alquilacetamida 2-sustituido que tiene un grupo alcoxi en posición 2 tipificado por 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil) fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida es útil como fungicida agrícola, y también desvela como método para producir el compuesto, un método en el que se hace reaccionar 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil) fenil]-2-hidroxiacetato de metilo con yoduro de metilo para obtener 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil) fenil]-2-metoxiacetato de metilo, y a continuación 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.

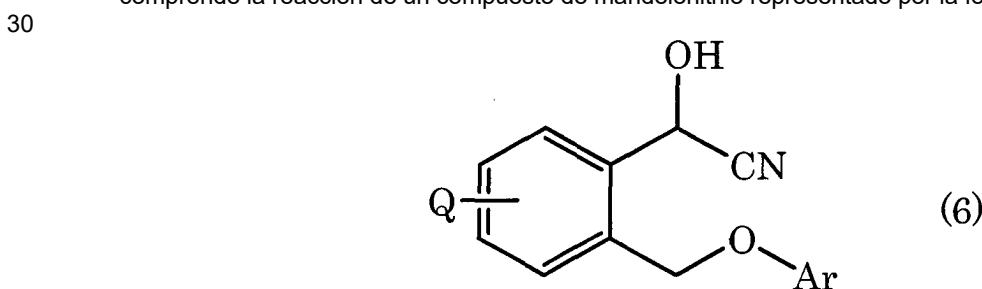
Descripción de la invención

20 La presente invención proporciona

[1] un método para producir un compuesto de fenilacetamida representado por la fórmula (8):



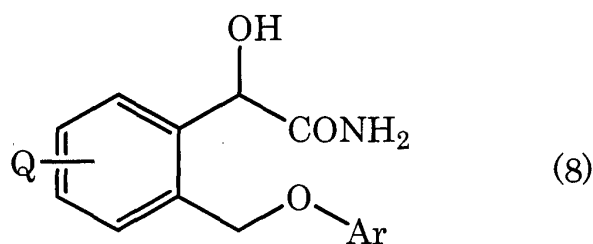
25 en la que Q representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y Ar representa un grupo fenilo que puede estar no sustituido o sustituido con alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno; que comprende la reacción de un compuesto de mandelonitrilo representado por la fórmula (6):



30 en la que Q y Ar tienen los mismos significados que los definidos anteriormente; con 0,1 a 1 mol de cloruro de hidrógeno y 1 a 4 mol de agua, en base a 1 mol del compuesto de mandelonitrilo;
 35 [2] el método de producción de acuerdo con [1], en el que se lleva a cabo la reacción del compuesto de mandelonitrilo representado por la fórmula (6) con cloruro de hidrógeno y agua en presencia de un disolvente hidrocarbonado aromático.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

40 En el compuesto de fenilacetamida representado por la fórmula (8) (en adelante abreviado a compuesto de acetamida (8)), Q representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.



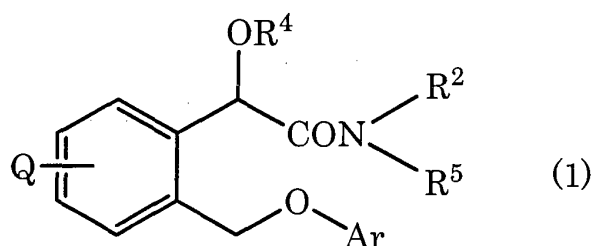
Ejemplos del átomo de halógeno incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. Q es preferentemente un átomo de hidrógeno.

5 Ar representa un grupo fenilo no sustituido o sustituido. El sustituyente se puede seleccionar entre grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tal 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 preferentemente de 1 a 3, más preferentemente 1 o 2, y en particular preferentemente de 2.

10 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.

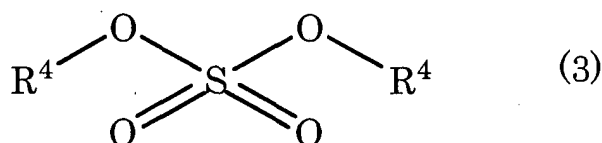
30 Ejemplos del compuesto de acetamida (8) incluyen 2-[2-(fenoximetil) fenil]-2-hidroxiacetamida, 2-[2-(2-metilfenoximetil) fenil]-2-hidroxiacetamida, 2-[2-(3-metilfenoximetil) fenil]-2-hidroxiacetamida, 2-[2-(4-metilfenoximetil) fenil]-2-hidroxiacetamida, 2-[2-(2-etilfenoximetil) fenil]-2-hidroxiacetamida, 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, 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, 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, 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, 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.

50 El compuesto de fenilacetamida preparado de acuerdo con el método de producción de la invención es adecuado para su uso en un método para producir un compuesto de fenilacetamida representado por la fórmula (1):



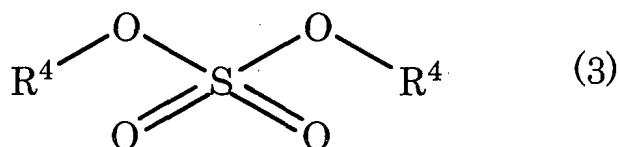
5 en la que Q representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, R² representa un átomo de hidrógeno, R⁴ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, Ar es como se define en la fórmula (8), y R⁵ representa R⁴;

que comprende la reacción del compuesto de fenilacetamida representado por la fórmula (8) con un sulfato de dialquilo representado por la fórmula (3):



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

15 En el sulfato de dialquilo representado por la fórmula (3) (en adelante abreviado a sulfato de dialquilo (3)), R⁴ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.



20 Los ejemplos del grupo alquilo que tiene 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 el grupo metilo.

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

Como dichos sulfatos de dialquilo (3), se pueden utilizar sulfatos de dialquilo disponibles en el mercado o los producidos por un método conocido.

30 La cantidad de sulfato de dialquilo (3) usada normalmente es de 1 a 20 mol, y preferentemente de 1 a 10 mol, en base a 1 mol del compuesto de acetamida (8).

35 La reacción del compuesto de acetamida (8) con el sulfato de dialquilo (3) se lleva a cabo en presencia de una base. Ejemplos de la base incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; y se prefieren los hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio, e hidróxidos de metales alcalinos, y es más preferentemente hidróxido de sodio.

40 La cantidad de la base utilizada normalmente es de 2 a 50 mol, y preferentemente de 2 a 20 mol, en base a 1 mol del compuesto de acetamida (8).

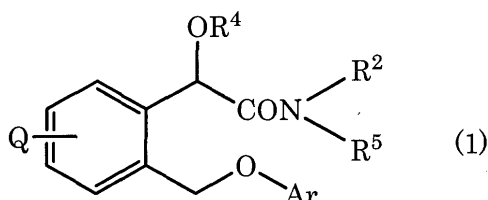
45 La reacción del compuesto de acetamida (8) con el sulfato de dialquilo (3) normalmente se lleva a cabo en presencia de un disolvente inerte en la reacción. Ejemplos del disolvente incluyen disolventes alcohólicos tales como metanol y etanol; disolventes hidrocarbonados aromáticos tales como tolueno y xileno; disolventes de éter tales como éter dietílico y tetrahidrofurano; y agua. Estos disolventes se pueden usar solos, o se pueden utilizar en combinación dos o más tipos de disolventes. Entre estos disolventes, se prefieren disolventes hidrocarbonados aromáticos, y es más preferido el tolueno o el xileno. No hay limitación particular en la cantidad de los disolventes usados, y preferentemente es de 0,5 a 100 partes en peso, y más preferentemente de 1 a 20 partes en peso, en base a 1 parte en peso del compuesto de acetamida (8).

La reacción del compuesto de acetamida (8) con el sulfato de dialquilo (3) se lleva a cabo mezclando el compuesto de acetamida (8), el sulfato de dialquilo (3) y la base, y no hay ninguna limitación particular en el orden de mezcla de estos componentes. Por ejemplo, el sulfato de dialquilo (3) y la base se pueden añadir simultáneamente con el compuesto de acetamida (8) ajustado a la temperatura de reacción, o la base se puede añadir al compuesto de acetamida (8) ajustado a la temperatura de reacción y a continuación se puede añadir el sulfato de dialquilo (3). Entre estos, se prefiere que la base se añada al compuesto de acetamida (8) ajustado a la temperatura de reacción, y a continuación se puede añadir el sulfato de dialquilo (3). No hay limitación particular en cuanto al momento en el que se añade la base y el sulfato de dialquilo (3).

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

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

Después de la terminación de la reacción, por ejemplo, la mezcla de reacción obtenida se puede lavar 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 adelante abreviado a compuesto de fenilacetamida (1)):



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

El método descrito es ventajoso porque se obtiene el compuesto de fenilacetamida (1) en el que un grupo hidroxilo en posición 2 está alquilado y un átomo de nitrógeno en el resto de amida también está monoalquilado en un solo paso cuando se utiliza el compuesto de acetamida (8). Además cuando se utiliza el compuesto de acetamida (8), apenas se genera como subproducto el compuesto de fenilacetamida en el que un átomo de nitrógeno en el resto de amida está dialquilado. Por consiguiente, el compuesto de fenilacetamida (1) se puede obtener con un buen rendimiento. Además, se puede obtener fácilmente el compuesto de fenilacetamida (1) que tiene una buena pureza debido a la menor cantidad de subproductos.

Los ejemplos del compuesto de fenilacetamida (1) obtenidos de este modo 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-(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-fenil (2,4,5-trimetilfenoximetil)]-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-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 la 2-[2-(2-metilfenoximetil) fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida y la 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil) fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida y es más preferida la 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil) fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida.

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-(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 el 2-(2-metilfenoximetil)mandelonitrilo y el 2-(2,5-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo, y el 2-(2,5-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo es más preferido.

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

El compuesto de acetamida (8) se produce haciendo reaccionar el compuesto de mandelonitrilo (6) con 0,1 a 1 mol de cloruro de hidrógeno y de 1 a 4 mol de agua, en base a 1 mol del compuesto de mandelonitrilo (6). En la reacción, se tiende a suprimir la formación de un compuesto de ácido carboxílico producido por la hidrólisis del compuesto de acetamida (8), y por lo tanto es un método ventajoso para producir el compuesto de acetamida (8).

En lugar de cloruro de hidrógeno se puede utilizar ácido clorhídrico, una solución acuosa de cloruro de hidrógeno. Cuando se utiliza ácido clorhídrico, la concentración de cloruro de hidrógeno generalmente es del 10 al 36 % en peso, y preferentemente del 25 al 36 % en peso. Como se ha descrito anteriormente, la cantidad de cloruro de hidrógeno usado es de 0,1 a 1 mol, y preferentemente de 0,5 a 1 mol, en base a 1 mol del compuesto de mandelonitrilo (6). Cuando la cantidad de cloruro de hidrógeno usado es de 0,1 mol o más, en base a 1 mol del mandelonitrilo (6), se tiende a mejorar el rendimiento del compuesto de acetamida (2) en el que R² es un átomo de hidrógeno. Por otra parte, cuando la cantidad es de 1 mol o menos, en base a 1 mol del compuesto de mandelonitrilo (6), se tiende a suprimir el progreso de la reacción de hidrólisis del compuesto de acetamida (8).

Se puede usar agua sola o simultáneamente con cloruro de hidrógeno en forma de ácido clorhídrico. Como se ha descrito anteriormente, la cantidad de agua utilizada es de 1 a 4 mol, y preferentemente de 2 a 4 mol, en base a 1 mol del compuesto de mandelonitrilo (6). Cuando la cantidad de agua utilizada es de 1 mol o más, en base a 1 mol del compuesto de mandelonitrilo (6), se tiende a mejorar la tasa de conversión del compuesto de mandelonitrilo (6). Por otra parte, cuando la cantidad es de 4 mol o menos, en base a 1 mol del compuesto de mandelonitrilo (6), se tiende a suprimir el progreso de la reacción de hidrólisis del compuesto de acetamida (8).

La reacción del compuesto de mandelonitrilo (6), el cloruro de hidrógeno y el agua se lleva a cabo preferentemente en presencia de un disolvente orgánico. Los ejemplos del disolvente orgánico incluyen disolventes hidrocarbonados aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y clorobenceno; disolventes hidrocarbonados alifáticos tales como hexano y heptano; disolventes hidrocarbonados alicíclicos 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 se pueden usar solos, o se pueden utilizar dos o más tipos de disolventes en combinación. Entre estos disolventes, se prefieren disolventes hidrocarbonados aromáticos.

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

La reacción se lleva a cabo mezclando el compuesto de mandelonitrilo (6), el cloruro de hidrógeno y el agua. Por ejemplo, el cloruro de hidrógeno y el agua se pueden añadir al compuesto de mandelonitrilo (6), o el compuesto de mandelonitrilo (6) se puede añadir al cloruro de hidrógeno y al agua. Como alternativa, el compuesto de mandelonitrilo (6) se puede diluir con un disolvente orgánico antes de que la solución diluida se mezcle con cloruro de hidrógeno y agua.

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

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

La mezcla de reacción obtenida se puede utilizar en la reacción anterior del compuesto de acetamida (8) con el

sulfato de dialquilo (3), directamente o después del lavado. Como alternativa, el compuesto de acetamida (8) se puede separar de la mezcla de reacción por concentración, cristalización o similar, y el compuesto de acetamida (8) separado se puede utilizar en la reacción anterior del compuesto de acetamida (8) con el sulfato de dialquilo (3). El compuesto de acetamida (8) separado de este modo se puede purificar adicionalmente mediante medios de purificación generales tales como cromatografía en columna.

Ejemplos

La presente invención se describirá en más detalle a continuación por medio de Ejemplos, pero la invención no está limitada por ellos. El análisis se llevó a cabo utilizando cromatografía líquida de alta resolución de acuerdo con un método de patrón interno.

Ejemplo 1

A 10,0 g de 2-(2,5-dimetilfenoximetil)-mandelonitrilo (contenido: 96 % en peso), 30 g de xileno, se le añadieron 3,66 g de cloruro de hidrógeno 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 %). No se reconoció la formación de subproductos generados por la hidrólisis de la 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida.

Ejemplo 2

Se obtuvo una solución de xileno que contenía 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida llevando a cabo la reacción de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto por 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 del 2-(2,5-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo fue del 67,7 %, y el rendimiento de la amida del ácido 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxi-acético fue del 46,3 %. No se reconoció la formación de subproductos generados por la hidrólisis de la 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida.

Ejemplo 3

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 contiene 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida. La tasa de conversión del 2-(2,5-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo fue del 40,0 %, y el rendimiento de la 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida fue del 30,2 %. No se reconoció la formación de subproductos generados por la hidrólisis de la 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida.

Ejemplo 4

Se obtuvo una mezcla de reacción que contiene 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida llevando a cabo la reacción de la misma manera que en el Ejemplo 3, excepto por que la cantidad utilizada de ácido clorhídrico al 36 % fue de 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 del 2-(2,5-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo fue del 68,4 %, y el rendimiento de la 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida fue del 53,1 %. No se reconoció la formación de subproductos generados por la hidrólisis de la 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida.

Ejemplo 5 (Ejemplo de referencia)

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 añadió gota a gota 1,2 g de una solución de hidróxido de sodio 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 contiene 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida.

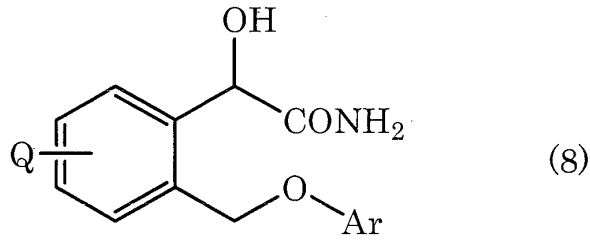
A la mezcla de reacción obtenida se le añadió 1,3 g de agua. La mezcla obtenida se calentó a 50 °C, y a continuación se eliminó la capa de agua. La capa orgánica obtenida se lavó a 50 °C con 1,3 g de ácido clorhídrico al 5 % en peso. La capa orgánica obtenida se lavó a 50 °C con 1,3 g de agua. La capa 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 %). No se reconoció la formación de 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N,N'-dimetilacetamida.

Aplicabilidad Industrial

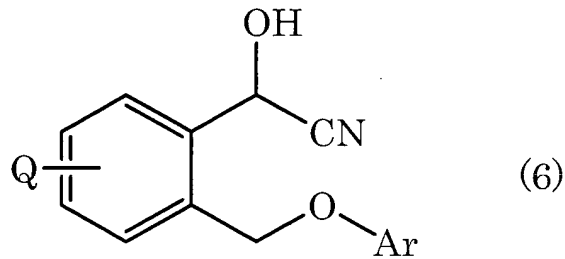
De acuerdo con la presente invención, se puede producir un compuesto de fenilacetamida con un rendimiento satisfactorio.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un compuesto de fenilacetamida representado por la fórmula (8):



10 en la que Q representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y Ar representa un grupo fenilo que puede estar no sustituido o sustituido con alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno; que comprende la reacción de un compuesto de mandelonitrilo representado por la fórmula (6):



en la que Q y Ar tienen los mismos significados que los definidos anteriormente; con 0,1 a 1 mol de cloruro de hidrógeno y de 1 a 4 mol de agua, en base a 1 mol del compuesto de mandelonitrilo.

2. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción del compuesto de mandelonitrilo representado por la fórmula (6) con cloruro de hidrógeno y agua se lleva a cabo en presencia de un disolvente hidrocarbonado aromático.