

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 107**

51 Int. Cl.:

C07C 209/10 (2006.01)

C07C 211/56 (2006.01)

C07C 213/02 (2006.01)

C07C 217/92 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.12.2012 PCT/JP2012/081492**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2013 WO13089002**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2012 E 12857717 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.02.2018 EP 2792667**

54 Título: **Compuesto de difenilamina y método de preparación del mismo**

30 Prioridad:

14.12.2011 JP 2011273666

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

05.04.2018

73 Titular/es:

**KUMIAI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD. (100.0%)
1-4-26 Ikenohata, Taito-ku
Tokyo 110-0008, JP**

72 Inventor/es:

**ITO, MINORU y
IKUMI, AKIKO**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 662 107 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

Compuesto de difenilamina y método de preparación del mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a compuestos de difenilamina y a un método de producción de los mismos. Estos compuestos de difenilamina son útiles, por ejemplo, como diversos compuestos orgánicos (p. ej., compuesto orgánicos biológicamente activos tales como medicamentos y productos químicos agrícolas, pigmentos funcionales, materiales electrónicos o similares) o productos intermedios sintéticos de los mismos por razón de difenilamina.

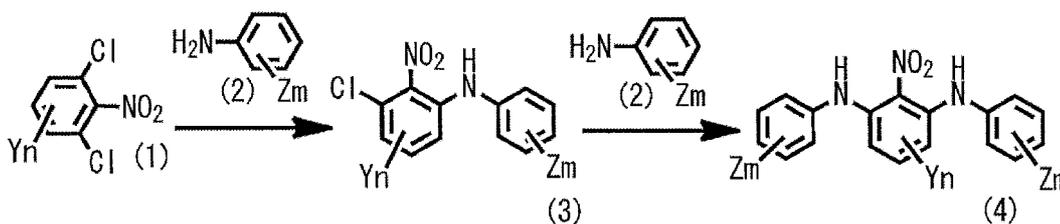
Antecedentes de la invención

Los compuestos de difenilamina se conocen ampliamente como medicamentos y productos químicos agrícolas y productos intermedios de los mismos, y pigmentos funcionales, materiales electrónicos y similares y productos intermedios de los mismos (véanse los documentos de patente 1, 2 y 3).

Hasta ahora, se conoce que la reacción del compuesto de 2-cloronitrobenzénico en el que la posición orto del grupo nitro está monosustituida con cloro, con el compuesto de anilina transcurre debido a las características de atracción de electrones del grupo nitro (véase el documento no de patente 1).

Con el fin de aumentar las características de atracción de electrones del grupo nitro por efecto de resonancia, se requiere una mejor planaridad del anillo de benceno, y cuando la posición orto del grupo nitro está monosustituida con cloro, aunque la sustitución no tiene del todo efectos adversos, hay un informe de que la reacción transcurre en una condición específica como se describe en el documento 1 no de patente.

[Fórmula química 1]



Por otro lado, en el caso de la reacción entre el compuesto de 2,6-dicloronitrobenzénico en el que las posiciones orto del grupo nitro están disustituidas con cloro y el compuesto de anilina, el grupo nitro y el anillo de benceno no pueden tomar una estructura coplanar debido a la presencia de cloruros en ambos lados del grupo nitro, por lo que el grupo nitro no puede aumentar sus características de atracción de electrones por efecto de resonancia, lo que causa un problema de disminución en la reactividad electrófila.

Con el fin de compensar dicha disminución en la reactividad electrófila, se conocen métodos para aumentar la reactividad electrófila del compuesto de 2,6-dicloronitrobenzénico mediante la introducción de grupos fuertes de aceptores de electrones (grupo nitro, grupo trifluorometilo o grupo ciano, etc.) en la posición de 3 a 5 del compuesto de 2,6-dicloronitrobenzénico, y métodos para aumentar la reactividad nucleófila de las anilinas aumentando la acidez del grupo amino del compuesto de anilina introduciendo grupos aceptores de electrones en anilinas y facilitando la reacción del compuesto de anilina y la base (véase el documento de patente 2). Sin embargo, en estos métodos, es necesario introducir un grupo aceptor de electrones en compuestos de 2,6-dicloronitrobenzénico y compuestos de anilina, es decir, los métodos tienen un defecto en que los sustituyentes están restringidos.

Como método en el que la disminución de la reactividad electrófila se complementa y los sustituyentes no están restringidos, se conocen métodos que se llevan a cabo a alta temperatura y/o alta presión (véase el documento de patente 3 y el documento no de patente 3, 4). Sin embargo, cuando se implementa industrialmente, la condición de alta temperatura y/o alta presión tiene desventajas que implican muchos riesgos y las instalaciones especiales de producción adicionales cuestan mucho.

Como método que se lleva a cabo a alta temperatura y a alta presión, se conoce un método descrito en el documento de patente 3. Sin embargo, se sabe que, en particular, cuando los compuestos nitro están sometidos a altas temperaturas, tienen un riesgo extremadamente alto.

Como método que se lleva a cabo a alta temperatura, también se conoce un método descrito en el documento no de patente 3. Sin embargo, además de los defectos mencionados anteriormente, el rendimiento de este método es relativamente bajo.

Además, como se muestra en la fórmula de reacción anterior, la condición de alta temperatura y/o alta presión puede causar la formación del compuesto 2,6-di(fenilamino)nitrobenzoceno (di-forma) como un subproducto. Por otro lado, en el caso del compuesto de 2-cloronitrobenzoceno en el que la posición orto del grupo nitro está monosustituída con cloro, la reacción puede realizarse en condiciones drásticas, tales como alta temperatura y/o alta presión, ya que no hay necesidad de preocuparse sobre que se produzca el compuesto 2,6-di(fenilamino)nitrobenzoceno (di-forma) como subproducto porque el sitio al que puede reaccionar el compuesto de anilina es uno. Sin embargo, dado que el compuesto de 2,6-dicloronitrobenzoceno en el que las posiciones orto del grupo nitro están disustituídas con cloro tiene dos sitios de reacción, por lo que existe la preocupación de que se produzca el compuesto 2-6-di(fenilamino)nitrobenzoceno (di-forma) como subproducto, se prefiere no realizar la reacción en condiciones drásticas tales como alta temperatura y/o alta presión.

Por ejemplo, como método para realizar la reacción a alta presión, se conoce un método descrito en el documento no de patente 4, pero además de los defectos mencionados anteriormente, este método tiene las desventajas de que el compuesto 2,6-di(fenilamino)nitrobenzoceno (di-forma) se produce como subproducto en una cantidad considerable, además de un bajo rendimiento.

Como método en el que se complementa la disminución de la reactividad electrófila, los sustituyentes no están restringidos y se puede evitar la alta temperatura y la alta presión, se conoce un método que usa un catalizador de paladio (véase el documento no de patente 2). Sin embargo, el uso de un catalizador y un reactivo caro ejemplificado por estos catalizadores de metales nobles no es industrialmente preferente debido a su alto costo.

Además, bajo esta condición, existe la desventaja de que el compuesto 2,6-di(fenilamino)nitrobenzoceno (di-forma) se forma en una cantidad considerable como subproducto, por lo que este no es un buen método para producir un compuesto de difenilamina que es el compuesto 2-cloro-6-fenilaminonitrobenzoceno (mono-forma) previsto.

Como otro método en el que se complementa la disminución de la reactividad electrófila, los sustituyentes no están restringidos y se puede evitar la alta temperatura y la alta presión, se conoce un método de producción que facilita la reacción elevando la acidez del grupo amino de compuestos de anilina convirtiéndolo en formamida con respecto a la reacción de ejemplo del compuesto de 2-cloronitrobenzoceno en el que la posición orto del grupo nitro está monosustituída con cloro y compuesto de anilina (véase el documento no de patente 5).

Sin embargo, este método no es tan conveniente porque el número de etapas aumenta y existen las desventajas de que tiene una etapa que necesita alta temperatura además de que el rendimiento es relativamente bajo.

Como métodos análogos a los anteriores, se conoce un método de producción en el que un compuesto de anilina se formamida, y se hace reaccionar con el compuesto de 2,6-dicloronitrobenzoceno y luego se lleva a cabo la desformilación (véase el documento de patente 1). Sin embargo, se confirma que el rendimiento no es tan alto en este método (véase el Ejemplo de comparación 9).

Como método adicional en el que se complementa la disminución de la reactividad electrófila, los sustituyentes no están restringidos y se puede evitar la alta temperatura y la alta presión, y como ejemplo de reacción usando un compuesto de aminopirazol en lugar del compuesto de anilina en la reacción del compuesto 2-cloronitrobenzoceno y el compuesto de anilina, se sabe que se usa hidruro de sodio como base, se usa tetrahidrofurano como disolvente, y la reacción se realiza a temperatura ambiente (véase el documento no de patente 6). Sin embargo, en la reacción del compuesto de 2,6-dicloronitrobenzoceno y el compuesto de anilina, el compuesto previsto no podría obtenerse en las condiciones descritas en el documento no de patente 6 (véase el Ejemplo de comparación 2).

[Documento de la técnica anterior]

50 [Documento de patente]

documento de patente 1: WO2009/016841

documento de patente 2: JP1983-113151

documento de patente 3: US2003/0236260

55 documento no de patente 1: Synlett., p.564-566 (2003)

documento no de patente 2: Eur. J. Org. Chem., p.2243-2250 (2009)

documento no de patente 3: Chem. Abstr., vol.43, columna 6175 (1949)

documento no de patente 4: Bull. Chem. Soc. Jpn., vol.67, p.196-202 (1994)

documento no de patente 5: J. Org. Chem., vol.42, p.1786-1790 (1977)

60 documento no de patente 6: J. Med. Chem., vol.32, p.2573-2582 (1989)

Ibata y col., Bull.Chem.Soc.Jpn. 67 (1994), pp.196-202 divulga una reacción de sustitución nucleófila de 2,3,5,6-tetracloronitrobenzoceno con aminas primarias y secundarias a alta presión. A diferencia, la característica técnica especial del método de la invención incluye una combinación específica de un material de partida con una relación específica de la cantidad del material de partida y la base también.

Chakrabarti y col., J.Med.Chem. 1989, 32, pp. 2573-2582 divulga una síntesis y una evaluación farmacológica de una serie de 4-piperazinilpirazolo[3,4-b]- y -[4,3-b][1,5]benzodiazepinas como potenciales ansiolíticos.

El documento EP 2 174 934 divulga derivados de oxopirazina y herbicidas en los que

- 5 R1 es hidrógeno, alquilo C1-C12 y similares,
R2 es halógeno, ciano y similares, y
X1 es O o S.
- 10 Los derivados de oxopirazina del documento EP 2 174 934 incluyen varios compuestos, que, sin embargo, ni anticipa la presente invención ni los hace evidentes.

[Sumario de la invención]

15 [Problemas a resolver por la invención]

El objetivo de la presente invención es proporcionar un método para producir compuestos de difenilamina que pueda resolver una o más desventajas y problemas de la técnica anterior mencionada anteriormente.

- 20 El otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método para producir compuestos de difenilamina en el que no se necesita una condición de alta temperatura y/o alta presión que implica peligro industrialmente y no necesita el uso de instalaciones de producción especializadas, y que permite el uso de reactivos fácilmente disponibles en condiciones suaves sin usar catalizadores y reactivos caros tales como catalizadores de paladio, por lo tanto, es económico.

- 25 Además, el otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método para producir compuestos de difenilamina en el que la formación del compuesto 2,6-di(fenilamino)nitrobenzoceno (di-forma) como subproducto puede suprimirse, y un compuesto objetivo altamente puro puede obtenerse con un alto rendimiento y de manera eficiente (por ejemplo, de manera práctica a escala industrial).

- 30 Además, el otro objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos de difenilamina útiles como medicamentos y productos químicos agrícolas y productos intermedios de los mismos, y pigmentos funcionales, materiales electrónicos y similares y productos intermedios de los mismos.

35 [Medios de resolución de los problemas]

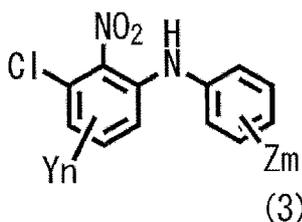
Teniendo en cuenta las circunstancias mencionadas anteriormente, los presentes inventores han investigado intensivamente acerca de un método para producir compuestos de difenilamina, y como resultado, han encontrado inesperadamente que los compuestos de difenilamina representados por la fórmula general (3) descrita en lo sucesivo en este documento se pueden producir haciendo reaccionar compuestos de anilina representados por la fórmula general (2) descrita en lo sucesivo en este documento con el compuesto de 2,6-dicloronitrobenzoceno representado por la fórmula general (1) descrita en lo sucesivo en este documento en presencia de una base y un disolvente de éteres, y sobre la base de este conocimiento, se completó finalmente la presente invención.

- 45 Es decir, la presente invención ha resuelto los problemas anteriormente mencionados proporcionando invenciones como se definen en las reivindicaciones 1-13. Los siguientes aspectos [1] a [26] también se divulgan en el presente documento.

[1] Un método para producir compuestos de difenilamina representados por la fórmula general (3):

50

[Fórmula química 4]

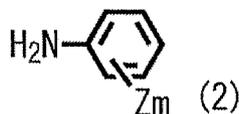


- 55 en la que, Y representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4 o un grupo haloalquilo C1-C4, a condición de que el átomo de halógeno en posición para del grupo nitro del compuesto de 2,6-dicloronitrobenzoceno representado por la fórmula general (1) esté excluido; n representa un número entero de 0 a 3; y cuando n es 2 o más, Y puede ser el mismo o diferente; Z representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4, un grupo haloalquilo C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4 alquilo(C1-C4) o un

grupo alcoxycarbonilo C1-C4; m representa un número entero de 0 a 5; y cuando m es 2 o más, Z puede ser el mismo o diferente; que se caracteriza por hacer reaccionar compuestos de anilina representados por la fórmula general (2):

5

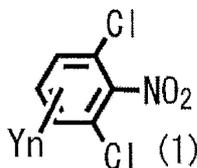
[Fórmula química 2]



en la que, Z y m son como se definen anteriormente; en presencia de una base y un disolvente de éteres, con el compuesto de 2,6-dicloronitrobenzono representado por la fórmula general (1):

10

[Fórmula química 3]



en la que, Y y n son como se definen anteriormente.

15

[2] El método para producir compuestos de difenilamina representados por la fórmula general (3) de acuerdo con el [1] anteriormente mencionado, en el que Y, Z, m y n tienen el mismo significado que el definido anteriormente, que se caracteriza por hacer reaccionar compuestos de anilina representados por la fórmula general anterior (2) en la que Z y m tienen el mismo significado que el definido anteriormente, con una base en presencia de un disolvente de éteres, seguido de la reacción con el compuesto de 2,6-dicloronitrobenzono representado por la fórmula general (1) en la que Y y n tienen el mismo significado que el definido anteriormente.

20

[3] El método para producir compuestos de difenilamina de acuerdo con los [1] o [2] anteriormente mencionado, en el que el disolvente de éteres es tetrahidrofurano.

[4] El método para producir compuestos de difenilamina de acuerdo con uno cualquiera de los [1] a [3] anteriormente mencionados, en el que la base es hidruro de metal alcalino o metal alcalino.

25

[5] El método para producir compuestos de difenilamina de acuerdo con uno cualquiera de los [1] a [3] anteriormente mencionados, en el que la base es hidruro de sodio o metal de sodio.

[6] El método para producir compuestos de difenilamina de acuerdo con uno cualquiera de los [1] a [3] anteriormente mencionados, en el que la base es hidruro de sodio.

30

[7] El método para producir compuestos de difenilamina de acuerdo con uno cualquiera de los [2] a [6] anteriormente mencionados, en el que la reacción del compuesto de anilina y la base se lleva a cabo a una temperatura de no menos de 40 °C, pero no más de 90 °C.

[8] El método para producir compuestos de difenilamina de acuerdo con uno cualquiera de los [2] a [6] anteriormente mencionados, en el que la reacción del compuesto de anilina y la base se lleva a cabo a una temperatura de no menos de 50°C, pero no más de 80°C.

35

[9] El método para producir compuestos de difenilamina de acuerdo con uno cualquiera de los [1] a [7] anteriormente mencionados, en el que se usan 2,0 moles o más de compuesto de anilina representado por la fórmula general (2) relativo a 1 mol de compuesto de 2,6-dicloronitrobenzono representado por la fórmula general (1) y se usan 2,0 equivalentes o más de la base relativo a 1 mol de compuesto de 2,6-dicloronitrobenzono representado por la fórmula general (1).

40

[10] El método para producir compuestos de difenilamina de acuerdo con el [2] anteriormente mencionado, en el que el disolvente de éteres es tetrahidrofurano, la base es hidruro de sodio, la reacción del compuesto de anilina y la base se lleva a cabo a una temperatura de no menos de 40 °C pero no más de 90 °C, y se usan 2,0 moles o más de compuesto de anilina representado por la fórmula general (2) relativo a 1 mol de compuesto de 2,6-dicloronitrobenzono representado por la fórmula general (1) y se usan 2,0 equivalentes o más de la base relativo a 1 mol de compuesto 2,6-dicloronitrobenzono representado por la fórmula general (1).

45

[11] El método para producir compuestos de difenilamina de acuerdo con uno cualquiera de los [1] a [10] anteriormente mencionados, en el que Y es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C4 o un grupo alcoxi C1-C4, y Z es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C4 o un grupo alcoxi C1-C4.

[12] El método para producir compuestos de difenilamina de acuerdo con uno cualquiera de los [1] a [10] anteriormente mencionados, en el que n es 0, Z es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C4 o un grupo alcoxi C1-C4, y m es un número entero de 0 a 2.

50

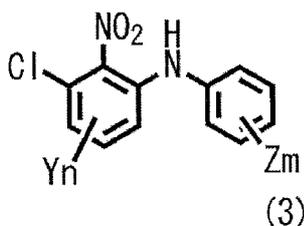
[13] El método para producir compuestos de difenilamina de acuerdo con uno cualquiera de los [1] a [10] anteriormente mencionados, en el que n es 0, Z es un átomo de cloro, metilo o metoxi, y m es un número entero

de 0 a 2.

[14] El método para producir compuestos de difenilamina de acuerdo con uno cualquiera de los [1] a [10] anteriormente mencionados, en el que n es 0, y el compuesto de anilina representado por la fórmula general (2) es p-anisidina.

5 [15] Un compuesto de difenilamina representado por la fórmula general (3):

[Fórmula química 5]



10 en la que, Y representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4 o un grupo haloalquilo C1-C4, a condición de que el átomo de halógeno en posición para del grupo nitro de los compuestos de difenilamina representados por la fórmula general (3) esté excluido; n representa un número entero de 0 a 3; y cuando n es 2 o más, Y puede ser el mismo o diferente; Z representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4, un grupo haloalquilo C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4 alquilo(C1-C4) o un grupo alcoxycarbonilo C1-C4; m representa un número entero de 0 a 5; y cuando m es 2 o más, Z puede ser el mismo o diferente; a condición de que los compuestos que tienen un n.º CAS de 872296-37-2, 1172626-82-2, 1172626-81-1, 854873-67-9, 828921-30-8, 154595-53-6 o 854873-66-8 estén excluidos.

15 [16] Los compuestos de difenilamina de acuerdo con el [15] anteriormente mencionado, en los que en la fórmula general (3), n es 0, Z es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C4 o un grupo alcoxi C1-C4, y m es 1 o 2.

20 [17] Los compuestos de difenilamina de acuerdo con el [16] anteriormente mencionado, en los que en la fórmula general (3), Z es un átomo de cloro, metilo o metoxi.

[18] Los compuestos de difenilamina de acuerdo con el [15] anteriormente mencionado, en los que en la fórmula general (3), n es 0, Z es un grupo alcoxi C1-C4, un grupo haloalquilo C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4 alquilo(C1-C4) o un grupo alcoxycarbonilo C1-C4; y m representa un número entero de 1 a 5.

25 [19] Los compuestos de difenilamina de acuerdo con el [18] anteriormente mencionado, en los que Z es un grupo alcoxi C1-C4 y m representa un número entero de 1 a 3.

[20] 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina.

30 [21] El método para producir compuestos de difenilamina de acuerdo con uno cualquiera de los [1] a [14] anteriormente mencionados, en el que se usan 2,0 moles o más pero 6,0 moles o menos de compuesto de anilina representado por la fórmula general (2) relativo a 1 mol de compuesto de 2,6-dicloronitrobenzoceno representado por la fórmula general (1) y se usan 2,0 equivalentes o más pero 6,0 equivalentes o menos de la base relativo a 1 mol de compuesto de 2,6-dicloronitrobenzoceno representado por la fórmula general (1).

35 [22] El método para producir compuestos de difenilamina de acuerdo con uno cualquiera de los [1] a [14] anteriormente mencionados, en el que se usan 2,0 moles o más pero 4,0 moles o menos de compuesto de anilina representado por la fórmula general (2) relativo a 1 mol de compuesto de 2,6-dicloronitrobenzoceno representado por la fórmula general (1) y se usan 2,0 equivalentes o más pero 4,0 equivalentes o menos de la base relativo a 1 mol de compuesto de 2,6-dicloronitrobenzoceno representado por la fórmula general (1).

40 [23] El método para producir compuestos de difenilamina de acuerdo con uno cualquiera de los [1] a [14], [21] y [23] anteriormente mencionados, en el que la reacción del compuesto de anilina y la base se lleva a cabo a una temperatura de no menos de 50 °C, pero no más de 100 °C.

[24] El método para producir compuestos de difenilamina de acuerdo con uno cualquiera de los [1] a [14], [21] y [23] anteriormente mencionados, en el que la reacción del compuesto de anilina y la base se lleva a cabo a una temperatura de no menos de 50 °C, pero no más de 90°C.

45 [25] El método para producir compuestos de difenilamina de acuerdo con uno cualquiera de los [1] a [14], [21] y [23] anteriormente mencionados, en el que la reacción del compuesto de anilina y la base se lleva a cabo a una temperatura de no menos de 45°C, pero no más de 85°C.

[26] El método para producir compuestos de difenilamina de acuerdo con uno cualquiera de los [1] a [7], [9] a [14], [21] y [23] anteriormente mencionados, en el que la reacción del compuesto de anilina y la base se lleva a cabo a una temperatura de no menos de 50°C, pero no más de 80°C.

50

[Efecto de la invención]

Por el método de la presente invención, se puede proporcionar un novedoso método de producción industrial de compuestos de difenilamina.

55

De acuerdo con el método de la presente invención, los compuestos de difenilamina objetivo pueden producirse sin

verse afectados por el problema de la disminución de la reactividad electrófila supuesta con respecto al compuesto de 2,6-dicloronitrobenzoceno cuyas posiciones orto del grupo nitro están disustituadas con cloro, y al mismo tiempo, sin la necesidad de introducir un grupo atractor de electrones en el compuesto de 2,6-dicloronitrobenzoceno y el compuesto de anilina que son materias primas, es decir, sin restricción de sustituyentes.

5 Además, de acuerdo con el método de la presente invención, los compuestos de difenilamina pueden producirse usando una base fácilmente disponible industrialmente y un disolvente de éteres, es decir, de forma económica sin usar un catalizador y reactivos caros.

10 Además, de acuerdo con el método de la presente invención, los compuestos de difenilamina pueden producirse sin requerir alta temperatura (por ejemplo, a una temperatura de 100 °C o inferior), y sin requerir alta presión, es decir, en condiciones suaves sin industrialmente involucrar ningún peligro y sin usar instalaciones de producción especializada.

15 Además, de acuerdo con el método de la presente invención, los compuestos de difenilamina altamente puros pueden producirse de manera práctica con un alto rendimiento y de manera eficiente a escala industrial sin formar un subproducto de compuesto 2,6-di(fenilamino)nitrobenzoceno (di-forma).

20 Por lo tanto, el método de la presente invención es respetuoso con el medio ambiente y tiene industrialmente un alto valor de utilización.

Además, los compuestos de difenilamina que son compuestos novedosos y útiles como medicamentos y productos químicos agrícolas y productos intermedios de los mismos, y pigmentos funcionales, materiales electrónicos y similares y productos intermedios de los mismos pueden proporcionarse por el método de la presente invención.

25 [Modo de llevar a cabo la invención]

En lo sucesivo en este documento, la presente invención se describirá con detalle.

30 (Método de producción del compuesto de difenilamina)

El método de la presente invención es un método para producir compuestos de difenilamina representados por la fórmula general (3) en el que el compuesto de anilina representado por la fórmula general (2) se hace reaccionar con el compuesto de 2,6-dicloronitrobenzoceno representado por la fórmula general (1) en presencia de una base y un disolvente de éteres como se define adicionalmente en las reivindicaciones.

El método de la presente invención es un método para producir compuestos de difenilamina representados por la fórmula general (3) en el que, entre otros, el compuesto de anilina representado por la fórmula general (2) se hace reaccionar con una base en presencia de un disolvente de éteres, seguido de la reacción con el compuesto de 2,6-dicloronitrobenzoceno representado por la fórmula general (1).

Los términos usados en la memoria descriptiva se describen a continuación.

45 El átomo de halógeno indica un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

El grupo alquilo C1-C4 significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo C1-C4 incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo o terc-butilo.

50 El grupo alcoxi C1-C4 significa un grupo (alquilo C1-C4)-O- en el que la porción alquilo tiene el mismo significado que el grupo alquilo C1-C4 anteriormente mencionado. El grupo alcoxi C1-C4 incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi, isobutoxi o terc-butoxi.

El grupo haloalquilo C1-C4 significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que está sustituido por los mismos o diferentes 1 a 9 átomos de halógeno. El grupo haloalquilo C1-C4 incluye, por ejemplo, fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, diclorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, clorodifluorometilo, bromodifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1-cloroetilo, 2-cloroetilo, 2,2-difluoroetilo, 1,2-dicloroetilo, 2,2-dicloroetilo, 2-bromo-2-cloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, pentafluoroetilo, 1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetilo, 2-cloro-1,1,2,2-tetrafluoroetilo, 3-fluoropropilo, 1-cloropropilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo, 2-cloro-1-metiletilo, 2,3-difluoropropilo, 2,3-dicloropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 3,3,3-tricloropropilo, 3-bromo-3,3-difluoropropilo, 3,3-dicloro-3-fluoropropilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, 2,2,2-trifluoro-1-fluorometiletilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 1,2,2,2-tetrafluoro-1-fluorometiletilo, heptafluoropropilo, 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletilo, 2,3-dicloro-1,1,2,3,3-pentafluoropropilo, 4-fluorobutilo, 4-clorobutilo, 2-cloro-1,1-dimetiletilo, 2,2-dicloro-1,1-dimetiletilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 2,3,4-triclorobutilo, 4-cloro-4,4-difluorobutilo, 4-bromo-4,4-difluorobutilo, 4,4-dicloro-4-fluorobutilo, 3,3,3-trifluoro-1-metilpropilo, 3,3,3-trifluoro-2-metilpropilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo, 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletilo, 2-cloro-1-clorometil-2-metiletilo, 2,2,3,3,4,4-hexafluorobutilo, 2,2,3,4,4,4-

hexafluorobutilo, 3,3-dicloro-4,4,4-trifluorobutilo, 3,4-dicloro-3,4,4-trifluorobutilo, 4-bromo-3,3,4,4-tetrafluorobutilo, 4-bromo-3-cloro-3,4,4-trifluorobutilo, 2,2,2-trifluoro-1-metil-1-trifluorometiletilo, 3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropilo, 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutilo, 2,3,3,3-tetrafluoro-2-trifluorometilpropilo, 1,1,2,2,3,3,4,4-octafluorobutilo, nonafluorobutilo, 4-cloro-1,1,2,2,3,3,4,4-octafluorobutilo o 2,2,2-trifluoro-1,1-di(trifluorometil)etilo o similares.

5 Ejemplos preferentes incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, pentafluoroetilo, 3-fluoropropilo, 2,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletilo, 4-fluorobutilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 3,3,3-trifluoro-1-metilpropilo, 3,3,3-trifluoro-2-metilpropilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo, 2,2,2-trifluoro-1-metil-1-trifluorometiletilo, 3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropilo, 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutilo, 2,3,3,3-tetrafluoro-2-trifluorometilpropilo, 1,1,2,2,3,3,4,4-octafluorobutilo, nonafluorobutilo o 2,2,2-trifluoro-1,1-di(trifluorometil)etilo. Más preferentemente, se ejemplifican, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletilo, 4-fluorobutilo, 4,4,4-trifluorobutilo o nonafluorobutilo.

15 El grupo alcoxi C1-C4 alquilo (C1-C4) significa un grupo alcoxi C1-C4 alquilo (C1-C4) en el que la porción alcoxi tiene el mismo significado que el grupo alcoxi C1-C4 anteriormente mencionado, y la porción alquilo tiene el mismo significado que el grupo alquilo C1-C4 anteriormente mencionado. El grupo alcoxi C1-C4 alquilo (C1-C4) incluye, por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, butoximetilo, sec-butoximetilo, isobutoximetilo, terc-butoximetilo, 1-metoxietilo, 1-etoxietilo, 1-propoxietilo, 1-isopropoxietilo, 1-butoxietilo, 1-(sec-butoxi)etilo, 1-isobutoxietilo, 1-(terc-butoxi)etilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-propoxietilo, 2-isopropoxietilo, 2-butoxietilo, 2-(sec-butoxi)etilo, 2-isobutoxietilo, 2-(terc-butoxi)etilo, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo, 3-propoxipropilo, 3-isopropoxipropilo, 3-butoxipropilo, 3-(sec-butoxi)propilo, 3-isobutoxipropilo, 3-(terc-butoxi)propilo, 4-metoxibutilo, 4-etoxibutilo, 4-propoxibutilo, 4-isopropoxibutilo, 4-butoxibutilo, 4-(sec-butoxi)butilo, 4-isobutiloxibutilo o 4-(terc-butoxi)butilo y similares.

25 El grupo alcoxycarbonilo C1-C4 significa un grupo (alcoxi C1-C4)-C(=O) en el que la porción alcoxi tiene el mismo significado que el grupo alcoxi C1-C4 anteriormente mencionado. El grupo alcoxycarbonilo C1-C4 incluye, por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo o terc-butoxycarbonilo y similares.

30 (2,6-dicloronitrobenzeno)

En primer lugar, se describirán los compuestos de materia prima representados por la fórmula general (1) anteriormente mencionada a usar como materias primas del método de la presente invención.

35 Y en la fórmula general (1) indica un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4 o un grupo haloalquilo C1-C4, a condición de que el átomo de halógeno en posición para del grupo nitro del compuesto de 2,6-dicloronitrobenzeno representado por la fórmula general (1), es decir, el átomo de halógeno en la posición 4, esté excluido; n representa un número entero de 0 a 3; y cuando n es 2 o más, el plural Y puede ser el mismo o diferente, respectivamente.

40 Aquellos que tienen un átomo de halógeno en posición para del grupo nitro del compuesto de 2,6-dicloronitrobenzeno representado por la fórmula general (1) están excluidos del alcance de la presente invención porque en caso de que exista un átomo de halógeno en posición para del grupo nitro del compuesto de 2,6-dicloronitrobenzeno representado por la fórmula general (1), dicho átomo de halógeno en la posición 4 pasa a estar implicado en la reacción y, por lo tanto, es difícil obtener el compuesto objetivo con un buen rendimiento.

45 Los compuestos de 2,6-dicloronitrobenzeno representados por la fórmula general (1) incluyen específicamente, por ejemplo, 2,6-dicloronitrobenzeno, 2,6-dicloro-3-fluoronitrobenzeno, 2,3,6-tricloronitrobenzeno, 3-bromo-2,6-dicloronitrobenzeno, 2,6-dicloro-3-iodonitrobenzeno, 2,3,5,6-tetracloronitrobenzeno, 2,6-dicloro-4-metilnitrobenzeno, 2,6-dicloro-3-metilnitrobenzeno, 2,6-dicloro-4-etilnitrobenzeno, 2,6-dicloro-3-etilnitrobenzeno, 2,6-dicloro-4-propilnitrobenzeno, 2,6-dicloro-3-propilnitrobenzeno, 2,6-dicloro-4-butilnitrobenzeno, 2,6-dicloro-3-butilnitrobenzeno, 2,6-dicloro-4-(terc-butil)nitrobenzeno, 2,6-dicloro-3-(terc-butil)nitrobenzeno, 2,6-dicloro-4-metoxinitrobenzeno, 2,6-dicloro-3-metoxinitrobenzeno, 2,6-dicloro-4-etoxinitrobenzeno, 2,6-dicloro-3-etoxinitrobenzeno, 2,6-dicloro-4-propoxinitrobenzeno, 2,6-dicloro-3-propoxinitrobenzeno, 2,6-dicloro-4-butoxinitrobenzeno, 2,6-dicloro-3-butoxinitrobenzeno, 2,6-dicloro-4-(terc-butoxi)nitrobenzeno, 2,6-dicloro-3-(terc-butoxi)nitrobenzeno, 2,6-dicloro-4-trifluorometilnitrobenzeno, 2,6-dicloro-3-trifluorometilnitrobenzeno, 2,6-dicloro-4-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutil)nitrobenzeno y similares.

60 Los compuestos de 2,6-dicloronitrobenzeno representados por la fórmula general (1) son un compuesto conocido, o un compuesto que se puede producir a partir de un compuesto conocido por métodos conocidos.

(compuesto de anilina)

65 A continuación, se describirán los compuestos de materia prima representados por la fórmula general (2) anteriormente mencionada a usar como materias primas del método de la presente invención.

Z en la fórmula general (2) indica un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4, un grupo haloalquilo C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4 alquilo(C1-C4) o un grupo alcóxicarbonilo C1-C4; m representa un número entero de 0 a 5; y cuando m es 2 o más, el plural Z puede ser el mismo o diferente, respectivamente.

- 5 Los compuestos de anilina representados por la fórmula general (2) incluyen específicamente, por ejemplo, anilina,
2-cloroanilina,
3-cloroanilina,
4-cloroanilina,
- 10 2-fluoroanilina,
3-fluoroanilina,
4-fluoroanilina,
4-bromoanilina,
4-iodoanilina,
- 15 2-metilanilina,
3-metilanilina,
4-etilanilina,
4-propilanilina,
4-butilanilina,
- 20 4-(terc-butil)-anilina,
2-metoxianilina,
3-metoxianilina,
4-metoxianilina,
4-etoxianilina,
- 25 4-propoxianilina,
4-butoxianilina,
4-(sec-butoxi)anilina,
4-isobutoxianilina,
- 30 4-(terc-butoxi)anilina,
2-trifluorometilanilina,
3-trifluorometilanilina,
4-trifluorometilanilina,
4-(2,2,2-trifluoroetil)anilina,
- 35 4-(3,3,3-trifluoropropil)anilina,
4-(3,3,3,2-pentafluoropropil)anilina,
2-metoximetilanilina,
3-metoximetilanilina,
4-metoximetilanilina,
- 40 4-(2-metoxietil)anilina,
4-(3-metoxipropil)anilina,
4-(4-metoxibutil)anilina,
4-etoximetilanilina,
4-butoximetilanilina,
- 45 2-metoxicarbonilanilina,
3-metoxicarbonilanilina,
4-metoxicarbonilanilina,
4-etoxicarbonilanilina,
4-propoxicarbonilanilina,
- 50 4-butoxicarbonilanilina,
4-(terc-butoxicarbonil)anilina,
2,4-dicloroanilina,
3,4-dicloroanilina,
3,5-dicloroanilina,
- 55 2,5-dicloroanilina,
2,6-dicloroanilina,
2-fluoro-4-cloroanilina,
2,4-dimetilanilina,
3,4-dimetilanilina,
- 60 3,5-dimetilanilina,
2,6-dimetilanilina,
2,4-dimetoxianilina,
3,4-dimetoxianilina,
3,5-dimetoxianilina,
- 65 2,6-dimetoxianilina,
3,4,5-trimetoxianilina,

- 2-fluoro-4-metilanilina,
 3-fluoro-4-metilanilina,
 4-fluoro-3-metilanilina,
 2-cloro-4-metilanilina,
 5 3-cloro-4-metilanilina,
 4-cloro-3-metilanilina,
 3-fluoro-4-metoxianilina,
 4-fluoro-3-metoxianilina,
 3-cloro-4-metoxianilina,
 10 4-cloro-3-metoxianilina,
 3-metil-4-metoxianilina,
 4-metil-3-metoxianilina y similares.

Los compuestos de anilina representados por la fórmula general (2) son un compuesto conocido, o un compuesto que se puede producir a partir de un compuesto conocido por métodos conocidos.

(cantidad de compuesto de anilina usada)

La relación molar de uso del compuesto de anilina representado por la fórmula general (2) en el método de la presente invención puede ejemplificarse, desde un punto de vista del rendimiento y similares, por 2,0 moles o más de compuesto de anilina representado por la fórmula general (2) relativo a 1 mol de compuestos de 2,6-dicloronitrobenceno representados por la fórmula general (1) (compuesto de materia prima). Además, desde una perspectiva económica y similares, la relación molar de uso del compuesto de anilina representado por la fórmula general (2) puede ejemplificarse generalmente por 10,0 moles o menos, preferentemente 6,0 moles o menos, más preferentemente 4,0 moles o menos de compuesto de anilina representado por la fórmula general (2) relativo a 1 mol de compuestos de 2,6-dicloronitrobenceno representados por la fórmula general (1) (compuesto de materia prima). Por tanto, en cuanto a la relación molar de uso del compuesto de anilina representado por la fórmula general (2), el alcance del compuesto de anilina representado por la fórmula general (2) relativo a 1 mol de compuestos de 2,6-dicloronitrobenceno representados por la fórmula general (1) (compuesto de materia prima) puede ejemplificarse por, 2,0 a 6,0 moles, preferentemente 2,0 a 4,0 moles.

(compuesto de difenilamina)

Además, se describirán los compuestos de difenilamina representados por la fórmula general (3) que se pueden obtener en el método de la presente invención.

En la fórmula general (3), Y, Z, m y n tienen el mismo significado que el definido anteriormente. Es decir, Y representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4 o un grupo haloalquilo C1-C4, a condición de que el átomo de halógeno en posición para del grupo nitro de los compuestos de difenilamina representados por la fórmula general (3) esté excluido; n representa un número entero de 0 a 3; y cuando n es 2 o más, el plural Y puede ser el mismo o diferente, respectivamente; Z representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4, un grupo haloalquilo C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4 alquilo(C1-C4) o un grupo alcoxycarbonilo C1-C4; m representa un número entero de 0 a 5; y cuando m es 2 o más, el plural Z puede ser el mismo o diferente, respectivamente. Además, tal y como se muestra a continuación, los compuestos que tienen el número CAS de 872296-37-2, 1172626-82-2, 1172626-81-1, 854873-67-9, 828921-30-8, 154595-53-6 o 854873-66-8 son de conocimiento público, por lo que se excluyen del alcance de los compuestos de difenilamina de la presente invención.

Los compuestos preferentes que tienen la fórmula general (3) son compuestos de difenilamina en la que n es 0, Z es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C4 o un grupo alcoxi C1-C4 y m es 1 o 2 (cuando m es 2, Z puede ser el mismo o diferente), y los compuestos más preferentes son compuestos de difenilamina en los que n es 0, Z es un átomo de cloro, metilo o metoxi, y m es 1 o 2 (cuando m es 2, Z puede ser el mismo o diferente).

Los compuestos preferentes que tienen la fórmula general (3) son compuestos de difenilamina en la que n es 0, Z es un grupo alcoxi C1-C4, un grupo haloalquilo C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4 alquilo (C1-C4) o un grupo alcoxycarbonilo C1-C4 y m representa un número entero de 1 a 5 (cuando m es 2, Z puede ser el mismo o diferente), y los compuestos más preferentes son compuestos de difenilamina en los que n es 0, Z es un grupo alcoxi C1-C4 y m representa un número entero de 1 a 3 (cuando m es 2 o más, Z puede ser el mismo o diferente).

Los compuestos preferentes que tienen la fórmula general (3) son aquellos en los que Z es un grupo alcoxi C1-C4, más preferentemente metoxi.

El compuesto particularmente preferente que tiene la fórmula general (3) es 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina.

Los compuestos de difenilamina representados por la fórmula general (3) que se pueden producir por el método de la presente invención incluyen específicamente, por ejemplo, 3-cloro-N-(4-clorofenil)-2-nitroanilina, 3-cloro-N-(3-

clorofenil)-2-nitroanilina, 3-cloro-N-(2-clorofenil)-2-nitroanilina, 3-cloro-N-(4-fluorofenil)-2-nitroanilina, N-(4-bromofenil)-3-cloro-2-nitroanilina, 3-cloro-N-(4-iodofenil)-2-nitroanilina, 3-cloro-N-(4-metilfenil)-2-nitroanilina, 3-cloro-N-(3-metilfenil)-2-nitroanilina, 3-cloro-N-(2-metilfenil)-2-nitroanilina, N-[4-(terc-butil)fenil]-3-cloro-2-nitroanilina, 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina, 3-cloro-N-(3-metoxifenil)-2-nitroanilina, 3-cloro-N-(2-metoxifenil)-2-nitroanilina, N-[4-(terc-butoxi)fenil]-3-cloro-2-nitroanilina, 3-cloro-2-nitro-N-(4-trifluorometilfenil)anilina, 3-cloro-N-[4-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutil)fenil]-2-nitroanilina, 3-cloro-N-(4-metoxicarbonilfenil)-2-nitroanilina, N-[4-(terc-butoxicarbonil)fenil]-3-cloro-2-nitroanilina, 3-cloro-N-(4-metoximetilfenil)-2-nitroanilina, 3-cloro-N-[4-(4-metoxibutil)fenil]-2-nitroanilina, N-(4-butoximetilfenil)-3-cloro-2-nitroanilina, 3-cloro-N-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-nitroanilina, 3-cloro-4-fluoro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina, 3,4-dicloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina, 4-bromo-3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina, 3-cloro-4-iodo-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina, 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-5-metil-2-nitroanilina, 5-(terc-butil)-3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina, 3-cloro-5-metoxi-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina, 5-(terc-butoxi)-3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina, 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitro-5-trifluorometilanilina, 3-cloro-5-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutil)-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina y similares.

15 (Método de producción de productos químicos agrícolas usando 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina)

Mediante el uso de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina, puede proporcionarse un método sintético conveniente y económico de 5-cloro-3-(2-hidroxi-6-oxo-1-ciclohexenocarbonil)-1-(4-metoxifenil)quinoxalina-2-(1H)-ona útil como productos químicos agrícolas de acuerdo con el método descrito en los Ejemplos 19 a 23.

20 (Base)

A continuación, se describe la base usada en el método de la presente invención. Siempre que transcurra cualquier reacción en el método de la presente invención que se describe a continuación. Las bases usadas en el método de la presente invención son hidruros de metal alcalino o metales alcalinos. Preferentemente, se ejemplifican hidruros de metal alcalino.

(hidruros de metal alcalino)

30 Los hidruros de metal alcalino incluyen, por ejemplo, hidruro de sodio o hidruro de potasio. Preferentemente se ejemplifica hidruro de sodio.

(metal alcalino)

35 Como metales alcalinos, por ejemplo, se ejemplifican metal de sodio o metal de potasio. Preferentemente se ejemplifica metal de sodio.

Como base usada en el método de la presente invención, desde el punto de vista de la disponibilidad, comodidad de manejo, o costo, etc., por ejemplo, se pueden ejemplificar preferentemente hidruros de metal alcalino o metales alcalinos, más preferentemente hidruro de sodio o metal de sodio, aún más preferentemente hidruro de sodio.

40 Cualquiera de las bases anteriormente mencionadas puede usarse sola, o mezclando 2 tipos o más de las bases a una velocidad arbitraria.

45 (cantidad de base usada)

Como cantidad de base a usar en el método de la presente invención, se puede ejemplificar el alcance de preferentemente 2,0 a 10,0 equivalentes, aún más preferentemente 2,0 a 6,0 equivalentes, particularmente preferentemente 2,0 a 4,0 equivalentes relativo a 1 mol de compuesto de 2,6-dicloronitrobenzoceno representado por la fórmula general (1).

50 (disolvente de éteres)

Además, se describe el disolvente de éteres a usar en el método de la presente invención. En el método de la presente invención, los éteres enumerados en la reivindicación 1 se usan como disolvente.

55 (éteres)

Siempre que transcurra cualquier reacción en el método de la presente invención que se describe a continuación, se puede usar el siguiente éter: tetrahidrofurano (THF), 2-metil tetrahidrofurano, ciclopentil metil éter (CPME), metil-terc-butiléter, dietiléter, diisopropil éter, di-terc-butiléter, difeniléter, 1,2-dimetoxietano (DME), diglima, triglima, 1,4-dioxano o similares, y se ejemplifica preferentemente tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano o ciclo pentil metil éter, y más preferentemente se ejemplifica tetrahidrofurano.

60

(método de uso de éteres; solos o mezcla de éteres)

Como disolvente de éteres, uno de los éteres mencionados anteriormente puede usarse solo, o puede usarse mezclando 2 o más de los éteres anteriormente mencionados a una velocidad arbitraria.

5

(cantidad de disolvente de éteres a usar)

Como cantidad de disolvente de éteres a usar, se puede ejemplificar el alcance de generalmente 10,0 l o menos, preferentemente 0,01 a 10,0 l, más preferentemente 0,01 a 5,0 l, aún más preferentemente 0,1 a 5,0 l, particularmente preferentemente 0,2 a 3,0 l relativo a 1 mol del compuesto de 2,6-dicloronitrobenzoceno representado por la fórmula general (1).

10

(disolvente mixto)

15 El disolvente de éteres se puede usar solo, o se puede usar mezclando con 1 o más disolventes distintos del disolvente de éteres. (otros disolventes distintos del disolvente de éteres)

Los otros disolventes usados para el disolvente mixto se seleccionan de entre el grupo que consiste en benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno o nitrobenzoceno, preferentemente incluyen tolueno, xileno o clorobenceno, aún más preferentemente incluyen tolueno o xileno, y particularmente preferentemente incluyen tolueno.

20

(cantidad usada del otro disolvente distinto del disolvente de éteres)

25 Cuando se usa el otro disolvente a usar para el disolvente mixto, la cantidad del otro disolvente usado puede ser de cualquier alcance que no tenga un efecto nocivo sobre el método de la presente invención, por ejemplo, tal como aquellos en los que ninguna de las dos reacciones en el método de la presente invención mencionadas a continuación está inhibida. Como cantidad del otro disolvente usado, se puede ejemplificar el alcance de generalmente 10,0 l o menos, preferentemente 0,01 a 10,0 l, más preferentemente 0,01 a 5,0 l, aún más preferentemente 0,1 a 5,0 l, particularmente preferentemente 0,2 a 3,0 l relativo a 1 mol del compuesto de 2,6-dicloronitrobenzoceno representado por la fórmula general (1), pero sin limitación a estos.

30

(relación en el disolvente mixto)

35 Cuando se usa el otro disolvente a usar para el disolvente mixto, la relación de mezcla del otro disolvente al disolvente de éteres en el disolvente mixto puede ser de cualquier alcance que no tenga un efecto nocivo sobre el método de la presente invención, por ejemplo, tal como aquellos en los que ninguna de las dos reacciones en el método de la presente invención mencionadas a continuación está inhibida.

40 La relación de mezcla del otro disolvente al disolvente de éteres en el disolvente mixto es el valor representado por la siguiente fórmula.

$$\text{relación de mezcla (vol/vol)} = \frac{\text{otro disolvente}}{\text{disolvente de éteres}}$$

45

Como relación de mezcla representada por la fórmula anterior, se puede ejemplificar el alcance de generalmente 10 o menos, preferentemente 0,1 o más y 10 o menos, más preferentemente 0,2 o más y 5 o menos, aún más preferentemente 0,25 o más y 4 o menos, pero sin limitación a estos.

50 (temperatura de reacción del compuesto de anilina con una base)

Como temperatura de reacción del compuesto de anilina representada por la fórmula general (2) con una base, desde el punto de vista de la reactividad, inhibición de subproductos, economía y similares, se puede ejemplificar el alcance de generalmente no menos de 40 °C y no más de 100 °C, preferentemente no menos de 40 °C y no más de 90 °C, más preferentemente no menos de 45 °C y no más de 85 °C, y aún más preferentemente no menos de 50 °C y no más de 80 °C, pero sin limitación a estos.

55

(tiempo de reacción del compuesto de anilina con una base)

60 El tiempo de reacción del compuesto de anilina representado por la fórmula general (2) con una base no está particularmente restringido, pero desde el punto de vista de la inhibición de subproductos, economía y similares, se puede ejemplificar el alcance de generalmente 0,1 h a 48 h, preferentemente 0,1 h a 30 h, más preferentemente 0,1 h a 24 h, aún más preferentemente 0,1 h to 12 h, y particularmente preferentemente 0,1 h a 8 h.

(temperatura de reacción con el compuesto de 2,6-dicloronitrobenzoceno después de la reacción del compuesto de anilina con una base)

Como temperatura de reacción con el compuesto de 2,6-dicloronitrobenzoceno representado por la fórmula general (1) después de la reacción del compuesto de anilina representado por la fórmula general (2) con una base, desde el punto de vista de la reactividad, inhibición de subproductos, economía y similares, se puede ejemplificar el alcance de generalmente no menos de -80 °C y no más de 100 °C, preferentemente no menos de -40 °C y no más de 50 °C, más preferentemente no menos de -35 °C y no más de 45 °C, aún más preferentemente no menos de -30 °C y no más de 40 °C, y particularmente preferentemente no menos de -30 °C y no más de 35 °C, pero sin limitación a estos.

(tiempo de reacción con el compuesto de 2,6-dicloronitrobenzoceno después de la reacción del compuesto de anilina con una base)

El tiempo de reacción con el compuesto de 2,6-dicloronitrobenzoceno representado por la fórmula general (1) después de la reacción del compuesto de anilina representado por la fórmula general (2) con una base no está particularmente restringido, pero desde el punto de vista de la inhibición de subproductos, economía y similares, se puede ejemplificar el alcance de generalmente 0,1 h a 48 h, preferentemente 0,1 h a 30 h, más preferentemente 0,1 h a 24 h, aún más preferentemente 0,1 h to 12 h, y particularmente preferentemente 0,2 h a 8 h.

De acuerdo con el método de la presente invención, los compuestos de difenilamina representados por la fórmula general (3) se pueden producir con un alto rendimiento en condiciones suaves sin usar un aparato de reacción especializado. Los compuestos de difenilamina representados por la fórmula general (3) obtenidos son útiles como medicamentos, productos químicos agrícolas, pigmentos funcionales, materiales electrónicos y similares y productos intermedios sintéticos de los mismos.

(rendimiento)

En la presente invención, el rendimiento del producto objetivo es preferentemente de 70 % o más, más preferentemente de 75 al 90 %, y aún más preferentemente de 77 a 95 % (particularmente preferentemente de 79 a 95 %).

Este rendimiento puede calcularse a partir del número de moles del compuesto de difenilamina objetivo obtenido relativo al número de moles del compuesto de 2,6-dicloronitrobenzoceno de materia prima representado por la fórmula general (1). Es decir, el rendimiento en la presente invención se representa mediante la siguiente fórmula.

$$\text{Rendimiento(\%)} = 100 \times [(\text{número de moles del compuesto objetivo obtenido}) / (\text{número de moles de la materia prima de fórmula general (1)})]$$

En los Ejemplos 1 a 18 que se describen a continuación, se puede producir teóricamente 1 mol de compuesto de difenilamina objetivo a partir de 1 mol de compuesto de 2,6-dicloronitrobenzoceno de materia prima de fórmula general (1). Por tanto, sobre la base de este valor teórico, se puede calcular el rendimiento práctico.

Ejemplos

La presente invención se describe en detalle a continuación con referencia a los ejemplos, pero la presente invención no se limita a estos ejemplos. En el presente documento, la temperatura ambiente indica 10 °C a 35 °C. Además, para la determinación de cada propiedad física en los Ejemplos y Ejemplos de comparación, se usaron los siguientes instrumentos. Un espectro de resonancia magnética nuclear ¹H (1H-RMN): JEOL JMN-Lambda300, JEOL JNM-Lambda-400 (fabricado por JEOL Ltd.), sustancia patrón interna: tetrametilsilano. Análisis de espectrometría de masas: HP6890 (FID) (fabricado por Agilent Inc.). Punto de fusión: Yanaco Mp-500V (fabricado por Anatec Yanaco).

Ejemplo 1

Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina

Se suspendieron 1,00 g (26 mmol) de hidruro de sodio (pureza 62,3 %) en 10 ml de THF y se añadió 2,95 g (24 mmol) de p-anisidina a 70 °C bajo una corriente de gas nitrógeno, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. A continuación, después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción obtenida se añadió gota a gota a 10~15 °C a una solución de 2,0 g (10 mol) de 2,6-dicloronitrobenzoceno en 15 ml de THF. Después de terminar el goteo, la solución se agitó a 10~15 °C durante 1 hora, y la solución obtenida se vertió en 150 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a

presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2,32 g del 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina objetivo en forma de un cristal de color rojo (rendimiento 80 %).

Punto de fusión: 73-74 °C

5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30(s, 1H), 6,83-7,20(m, 7H), 3,83 (s, 3H) ppm

Ejemplo 2

10 Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina

Se suspendieron 1,00 g (26 mmol) de hidruro de sodio (pureza 62,3 %) en 10 ml de THF y se añadió 2,95 g (24 mol) de p-anisidina a 70 °C bajo una corriente de gas nitrógeno, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. La solución de reacción resultante se enfrió a -20 °C, y se añadió gota a gota una solución de 2,0 g (10 mmol) de 2,6-dicloronitrobenzoceno en 15 ml de THF, evitando que la temperatura interna exceda de -20 °C. Después de 15 terminar el goteo, la solución se agitó a -20~-25 °C durante 30 minutos, y luego se calentó a temperatura ambiente. La solución de reacción obtenida se vertió en 150 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por 20 cromatografía en columna para proporcionar 2,31 g del 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina objetivo en forma de un cristal de color rojo (rendimiento 79 %).

Ejemplo 3

25 Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina

Se suspendieron 1,40 g (36 mmol) de hidruro de sodio (pureza 62,3 %) en 10 ml de THF y se añadió 4,23 g (34 mmol) de p-anisidina a 70 °C bajo una corriente de gas nitrógeno, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. A continuación, después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción obtenida se 30 añadió gota a gota a 10~15 °C a una solución de 2,0 g (10 mol) de 2,6-dicloronitrobenzoceno en 15 ml de THF. Después de terminar el goteo, la solución se agitó a 10~15 °C durante 1 hora, y la solución de reacción obtenida se vertió en 150 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por 35 cromatografía en columna para proporcionar 2,47 g del 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina objetivo en forma de un cristal de color rojo (rendimiento 85 %).

Ejemplo 4

40 Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina

Se suspendieron 1,40 g (36 mmol) de hidruro de sodio (pureza 62,3 %) en 10 ml de THF y se añadió 4,23 g (34 mmol) de p-anisidina a 70 °C bajo una corriente de gas nitrógeno, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. La solución de reacción resultante se enfrió a -20 °C, y se añadió gota a gota una solución de 2,0 g (10 mmol) de 2,6-dicloronitrobenzoceno en 15 ml de THF, evitando que la temperatura interna exceda de -20 °C. Después de 45 terminar el goteo, la solución se agitó a -20~-25 °C durante 30 minutos, y luego se calentó a temperatura ambiente. La solución de reacción obtenida se vertió en 150 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2,40 g del 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina objetivo 50 en forma de un cristal de color rojo (rendimiento 83%).

Ejemplo 5

55 Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina

Se suspendieron 9,30 g (250 mmol) de hidruro de sodio (pureza 64,5 %) en 48,2 ml de THF y se añadió gota a gota 28,3 g (230 mmol) de una solución de p-anisidina en 32,0 ml de THF a 60 °C bajo una corriente de gas nitrógeno, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. A continuación, después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción resultante se añadió gota a gota a una solución de 19,2 g (100 mmol) de 2,6- 60 dicloronitrobenzoceno en 117,8 ml de tolueno a 11~15 °C. Después de terminar el goteo, la solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y la solución obtenida se vertió en 64,8 ml de agua y 52,1 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después de lavar adicionalmente la fase orgánica obtenida con 22,5 ml de agua, el THF se retiró por destilación para proporcionar 65,6 g de solución de tolueno del 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina objetivo en forma de una solución de color rojo. Esta solución de tolueno se analizó con el método de la curva de calibración 65 absoluta de HPLC, con el resultado de que el rendimiento de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina fue de 87 %.

Ejemplo de referencia 6

Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina

- 5 Se suspendieron 0,48 g (13 mmol) de hidruro de sodio (pureza 62,3 %) en 10 ml de THF y se añadió 1,41 g (11 mmol) de p-anisidina a 70 °C bajo una corriente de gas nitrógeno, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción obtenida se añadió gota a gota a 10~15 °C a una solución de 2,0 g (10 mmol) de 2,6-dicloronitrobenzoceno en 15 ml de THF. Después de terminar el goteo, la solución se agitó a 10~15 °C durante 1 hora, y la solución obtenida se vertió en 150 ml de agua y 10 ml de
- 10 ácido clorhídrico concentrado, luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 0,70 g del 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina objetivo en forma de un cristal de color rojo (rendimiento 24%).

15 Ejemplo de referencia 7

Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina

- 20 Se suspendieron 0,48 g (13 mmol) de hidruro de sodio (pureza 62,3 %) en 10 ml de THF y se añadió 1,41 g (11 mmol) de p-anisidina a 70 °C bajo una corriente de gas nitrógeno, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. La solución de reacción resultante se enfrió a -20 °C, y se añadió gota a gota una solución de 2,0 g (10 mmol) de 2,6-dicloronitrobenzoceno en 15 ml de THF, evitando que la temperatura interna exceda de -20 °C. Después de terminar el goteo, la solución se agitó a -20~-25 °C durante 30 minutos, y luego se calentó a temperatura ambiente. La solución de reacción obtenida se vertió en 150 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico
- 25 concentrado, luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 0,88 g del 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina objetivo en forma de un cristal de color rojo (rendimiento 30%).

30 Ejemplo 8

Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina

- 35 Se suspendieron 1,00 g (26 mmol) de hidruro de sodio (pureza 62,3 %) en 10 ml de CPME (ciclopentil metil éter) y se añadió 2,95 g (24 mmol) de p-anisidina a 70 °C bajo una corriente de gas nitrógeno, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. La solución de reacción resultante se enfrió a -20 °C, y se añadió gota a gota una solución de 2,0 g (10 mmol) de 2,6-dicloronitrobenzoceno en 15 ml de CPME, evitando que la temperatura interna exceda de -20 °C. Después de terminar el goteo, la solución se agitó a -20~-25 °C durante 30 minutos, y luego se calentó a temperatura ambiente. La solución de reacción obtenida se vertió en 150 ml de agua y 10 ml de ácido
- 40 clorhídrico concentrado, luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 1,33 g del 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina objetivo en forma de un cristal de color rojo (rendimiento 46%).

45 Ejemplo 9

Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina

- 50 Se suspendieron 1,00 g (26 mmol) de hidruro de sodio (pureza 62,3 %) en 10 ml de 2-metiltetrahidrofurano y se añadió 2,95 g (24 mol) de p-anisidina a 70 °C bajo una corriente de gas nitrógeno, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. La solución de reacción resultante se enfrió a -20 °C, y se añadió gota a gota una solución de 2,0 g (10 mmol) de 2,6-dicloronitrobenzoceno en 15 ml de 2-metiltetrahidrofurano, evitando que la temperatura interna exceda de -20 °C. Después de terminar el goteo, la solución se agitó a -20~-25 °C durante 30 minutos, y luego se calentó a temperatura ambiente. La solución de reacción obtenida se vertió en 150 ml de agua y
- 55 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 1,01 g del 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina objetivo en forma de un cristal de color rojo, contaminado con impureza (pureza del compuesto objetivo por cromatografía de gases de 90 %).

60

Ejemplo 10

Producción de 3-cloro-N-(3-metoxifenil)-2-nitroanilina

- 65 Se suspendieron 1,00 g (26 mmol) de hidruro de sodio (pureza 62,3 %) en 10 ml de THF y se añadió 2,95 g (24 mmol) de m-anisidina a 70 °C bajo una corriente de gas nitrógeno, seguido de agitación a la misma temperatura

durante 2 horas. A continuación, después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción obtenida se añadió gota a gota a 10~15 °C a una solución de 2,0 g (10 mmol) de 2,6-dicloronitrobenzoceno en 15 ml de THF. Después de terminar el goteo, la solución se agitó a 10~15 °C durante 1 hora, y la solución obtenida se vertió en 150 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El máximo del compuesto objetivo se confirmó cuando se verificó por cromatografía de gases. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2,24 g del 3-cloro-N-(3-metoxifenil)-2-nitroanilina objetivo en forma de un cristal de color rojo (rendimiento 77%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,35-7,46(m, 2H), 7,20-7,28(m, 2H), 6,93-6,96(m, 1H), 6,69-6,74(m, 3H), 3,80 (s, 3H) ppm

Ejemplo 11

Producción de 3-cloro-N-(2-metoxifenil)-2-nitroanilina

Se suspendieron 1,00 g (26 mmol) de hidruro de sodio (pureza 62,3 %) en 10 ml de THF y se añadió 2,95 g (24 mmol) de o-anisidina a 70 °C bajo una corriente de gas nitrógeno, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. A continuación, después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción obtenida se añadió gota a gota a 10~15 °C a una solución de 2,0 g (10 mmol) de 2,6-dicloronitrobenzoceno en 15 ml de THF. Después de terminar el goteo, la solución se agitó a 10~15 °C durante 1 hora, y la solución obtenida se vertió en 150 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Cuando se verificó por cromatografía de gases, se confirmó el máximo del compuesto objetivo. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2,22 g del 3-cloro-N-(2-metoxifenil)-2-nitroanilina objetivo en forma de un líquido rojo (rendimiento 77 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 6,93-7,46(m, 8H), 3,88 (s, 3H) ppm

Ejemplo 12

Producción de 3-cloro-N-(4-metilfenil)-2-nitroanilina

Se suspendieron 1,00 g (26 mmol) de hidruro de sodio (pureza 62,3 %) en 10 ml de THF y se añadió 2,57 g (24 mmol) de p-toluidina a 70 °C bajo una corriente de gas nitrógeno, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. A continuación, después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción obtenida se añadió gota a gota a 10~15 °C a una solución de 2,0 g (10 mmol) de 2,6-dicloronitrobenzoceno en 15 ml de THF. Después de terminar el goteo, la solución se agitó a 10~15 °C durante 1 hora, y la solución obtenida se vertió en 150 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El máximo del compuesto objetivo se confirmó cuando se verificó por cromatografía de gases. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2,33 g del 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina objetivo en forma de un líquido rojo, contaminado con materia prima e impureza (pureza del compuesto objetivo por cromatografía de gases de 66 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,04-7,46(m, 7H), 6,87-6,89(m, 1H), 2,35 (s, 3H) ppm

Ejemplo 13

Producción de 3-cloro-N-(3-metilfenil)-2-nitroanilina

Se suspendieron 1,00 g (26 mmol) de hidruro de sodio (pureza 62,3 %) en 10 ml de THF y se añadió 2,57 g (24 mmol) de m-toluidina a 70 °C bajo una corriente de gas nitrógeno, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. A continuación, después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción obtenida se añadió gota a gota a 10~15 °C a una solución de 2,0 g (10 mmol) de 2,6-dicloronitrobenzoceno en 15 ml de THF. Después de terminar el goteo, la solución se agitó a 10~15 °C durante 1 hora, y la solución obtenida se vertió en 150 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El máximo del compuesto objetivo se confirmó cuando se verificó por cromatografía de gases. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2,24 g del 3-cloro-N-(3-metoxifenil)-2-nitroanilina objetivo en forma de un líquido rojo, contaminado con materia prima e impureza (pureza del compuesto objetivo por cromatografía de gases de 81 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 5:7,17-7,47(m, 4H), 6,90-6,97(m, 4H), 2,34 (s, 3H) ppm

Ejemplo 14

Producción de 3-cloro-N-(2-metilfenil)-2-nitroanilina

Se suspendieron 1,00 g (26 mol) de hidruro de sodio (pureza 62,3 %) en 10 ml de THF y se añadió 2,57 g (24 mol)

de o-toluidina a 70 °C bajo una corriente de gas nitrógeno, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. A continuación, después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción obtenida se añadió gota a gota a 10~15 °C a una solución de 2,0 g (10 mmol) de 2,6-dicloronitrobenzoceno en 15 ml de THF. Después de terminar el goteo, la solución se agitó a 10~15 °C durante 1 hora, y la solución obtenida se vertió en 150 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El máximo del compuesto objetivo se confirmó cuando se verificó por cromatografía de gases. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 1,85 g del 3-cloro-N-(2-metoxifenil)-2-nitroanilina objetivo en forma de un líquido rojo, contaminado con materia prima e impureza (pureza del compuesto objetivo por cromatografía de gases de 82 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,11-7,47(m, 6H), 6,78-6,89(m, 2H), 2,24 (s, 3H) ppm

Ejemplo 15

15 Producción de 3-cloro-N-(4-clorofenil)-2-nitroanilina

Se suspendieron 1,00 g (26 mmol) de hidruro de sodio (pureza 62,3 %) en 10 ml de THF y se añadió 2,95 g (24 mmol) de p-cloroanilina a 70 °C bajo una corriente de gas nitrógeno, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. A continuación, después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción obtenida se añadió gota a gota a 10~15 °C a una solución de 2,0 g (10 mol) de 2,6-dicloronitrobenzoceno en 15 ml de THF. Después de terminar el goteo, la solución se agitó a 10~15 °C durante 1 hora, y la solución obtenida se vertió en 150 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El máximo del compuesto objetivo se confirmó cuando se verificó por cromatografía de gases. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2,58 g del 3-cloro-N-(4-clorofenil)-2-nitroanilina objetivo en forma de un cristal de color rojo (rendimiento 87 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,00-7,46 (m, 8H) ppm

Ejemplo 16

30 Producción de 3-cloro-N-(3-clorofenil)-2-nitroanilina

Se suspendieron 1,00 g (26 mmol) de hidruro de sodio (pureza 62,3 %) en 10 ml de THF y se añadió 2,95 g (24 mmol) de m-cloroanilina a 70 °C bajo una corriente de gas nitrógeno, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. A continuación, después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción obtenida se añadió gota a gota a 10~15 °C a una solución de 2,0 g (10 mmol) de 2,6-dicloronitrobenzoceno en 15 ml de THF. Después de terminar el goteo, la solución se agitó a 10~15 °C durante 1 hora, y la solución obtenida se vertió en 150 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El máximo del compuesto objetivo se confirmó cuando se verificó por cromatografía de gases. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2,64 g del 3-cloro-N-(3-clorofenil)-2-nitroanilina objetivo en forma de un cristal de color marrón rojizo (rendimiento 89 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):5:6,99-7,45(m, 8H) ppm

45 Ejemplo 17

Producción de 3-cloro-N-(2-clorofenil)-2-nitroanilina

Se suspendieron 1,00 g (26 mmol) de hidruro de sodio (pureza 62,3 %) en 10 ml de THF y se añadió 2,95 g (24 mmol) de o-cloroanilina a 70 °C bajo una corriente de gas nitrógeno, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. A continuación, después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción obtenida se añadió gota a gota a 10~15 °C a una solución de 2,0 g (10 mmol) de 2,6-dicloronitrobenzoceno en 15 ml de THF. Después de terminar el goteo, la solución se agitó a 10~15 °C durante 1 hora, y la solución obtenida se vertió en 150 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El máximo del compuesto objetivo se confirmó cuando se verificó por cromatografía de gases. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2,51 g del 3-cloro-N-(3-clorofenil)-2-nitroanilina objetivo en forma de un cristal de color marrón rojizo (rendimiento 85%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):δ:7,02-7,45(m, 8H) ppm

60 Ejemplo 18

Producción de 3-cloro-N-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-nitroanilina

65 Se suspendieron 1,00 g (26 mmol) de hidruro de sodio (pureza 62,3 %) en 10 ml de THF y se añadió 3,78 g (24 mmol) de 3-cloro-4-metoxianilina a 70 °C bajo una corriente de gas nitrógeno, seguido de agitación a la misma

temperatura durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción obtenida se añadió gota a gota a 10~15 °C a una solución de 2,0 g (10 mmol) de 2,6-dicloronitrobenzoceno en 15 ml de THF. Después de terminar el goteo, la solución se agitó a 10~15 °C durante 1 hora, y la solución obtenida se vertió en 150 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El máximo del compuesto objetivo se confirmó cuando se verificó por cromatografía de gases. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2,51 g del 3-cloro-N-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-nitroanilina objetivo en forma de un cristal de color rojo (rendimiento 77 %).
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 6,89-7,47(m, 7H), 3,92 (s, 3H) ppm

Ejemplo 19

Producción de 3-cloro-N¹-(4-metoxifenil)benzoceno-1,2-diamina

Se disolvieron 235,6 g (0,85 mol) de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina en 800 ml de tolueno y 350 ml de agua, y se añadió 236,4 g (4,4 mol) de polvo de hierro y 35 ml de ácido acético, seguido de agitación vigorosa con un agitador mecánico a 130 °C durante 4 horas. Después de completar la reacción, la solución de reacción se filtró usando un coadyuvante de filtración, y el filtrado se extrajo con tolueno. La fase orgánica se lavó 3 veces con 1 l de una solución acuosa de hidróxido de sodio 10 %. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para proporcionar 205,6 g de 3-cloro-N¹-(4-metoxifenil)benzoceno-1,2-diamina en forma de un cristal de color marrón (rendimiento 98 %).

Punto de fusión: 65-66 °C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,02 (dd, J = 8,0 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,0 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,64 (dd, J = 8,0 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,77 (s, 3H) ppm

Ejemplo 20

Producción de 5-cloro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalina-3-carboxilato de etilo

Se disolvieron 205,6 g (0,83 mol) de 3-cloro-N¹-(4-metoxifenil)benzoceno-1,2-diamina en 1 l de tolueno y se añadió 173,2 g (1,0 mol) de cetomalonato de dietilo, seguido de calentamiento a reflujo durante 2 horas con eliminación del agua formada usando el aparato Dean-Stark. Después de completar la reacción, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se dejó durante una noche tal como está para precipitar cristales de subproducto. El subproducto se separó por filtración, y después de lavar la solución de reacción dos veces con 1 l de ácido clorhídrico al 10 %, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se recristalizó en alcohol etílico para proporcionar 213,4 g de 5-cloro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalina-3-carboxilato de etilo en forma de un cristal de color blanco (rendimiento 72 %). Punto de fusión: 128-129 °C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,44 (dd, J=8,2 Hz, J = 2,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,2 Hz, J = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 6,69 (dd, J = 8,2 Hz, J = 2,5 Hz, 1H), 4,51(q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,43 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm

Ejemplo 21

Producción de ácido 5-cloro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalina-3-carboxílico

Se disolvieron 213,4 g (0,6 mol) de 5-cloro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalina-3-carboxilato de etilo en 350 ml de dioxano y 350 ml de agua, y se añadió 90,6 g (0,66 mol) de carbonato de potasio, seguido de agitación a 110 °C durante 3 horas. Después de completar la reacción, el dioxano se retiró por destilación a presión reducida, y la capa acuosa se lavó dos veces con 1 l de acetato de etilo. A continuación, se añadió ácido clorhídrico 6N a la capa acuosa para hacer que el pH sea <4, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, y se secaron para proporcionar 192,0 g de ácido 5-cloro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalina-3-carboxílico en forma de un cristal de color blanco (rendimiento del 97 %).

Punto de fusión: 198-200 °C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 13,62 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,5 Hz, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,82 (dd, J = 8,5 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H) ppm

Ejemplo 22

Producción de cloruro de 5-cloro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalina-3-carbonilo

Se disolvieron 192,0 g (0,58 mol) de ácido 5-cloro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalina-3-carboxílico en 800 ml de cloruro de metileno y 96 g (0,75 mol) de cloruro de oxalilo y se añadió 2 gotas de DMF (N,N-dimetilformamida), seguido de agitación a 40 °C durante 2 horas. Después de completar la reacción, el disolvente se retiró por destilación, luego se añadió tolueno (500 ml x 2) y el exceso de cloruro de oxalilo se eliminó azeotrópicamente para

proporcionar cloruro de 5-cloro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalina-3-carbonilo. El producto bruto obtenido se usó tal como está en la siguiente reacción.

Punto de fusión: 131-134 °C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 7,9 Hz, J = 7,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H) ppm

Ejemplo 23

Producción de 5-cloro-3-(2-hidroxi-6-oxo-1-ciclohexenocarbonil)-1-(4-metoxifenil)quinoxalina-2-(1H)-ona

Se disolvieron 202,5 g (0,58 mol) de cloruro de 5-cloro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carbonilo en 800 ml de cloruro de metileno, y se enfriaron a 0 °C bajo una corriente de gas nitrógeno. A la solución de reacción, se añadió gota a gota 84,8 g (0,75 mol) de una solución de 1,3-ciclohexanodiona y 88,3 g (0,87 mol) de trietilamina disuelta en 250 ml de cloruro de metileno a temperaturas por debajo de 10 °C. Después de terminar el goteo, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, se añadió 88,3 g (0,87 mol) de trietilamina y 5,0 g (0,06 mol) de cianhidrina de acetona a la solución de reacción, y se agitó durante una noche. Después de completar la reacción, la solución de reacción se lavó 3 veces con 1 l de ácido clorhídrico al 10 %, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se lavó con acetato de etilo para proporcionar 227,9 g de 5-cloro-3-(2-hidroxi-6-oxo-1-ciclohexeno-carbonil)-1-(4-metoxifenil)quinoxalina-2-(1H)-ona en forma de un cristal de color blanco (rendimiento 93 %).

Punto de fusión: 249-251 °C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 16,23 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,25-7,30(m, 3H), 7,09 (m, 2H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,75 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 2,44 (s a, 2H), 2,06 (t, J = 12,9 Hz, 2H) ppm

El 5-cloro-3-(2-hidroxi-6-oxo-1-ciclohexenocarbonil)-1-(4-metoxifenil)quinoxalina-2-(1H)-ona producido en el Ejemplo 23 tiene una excelente actividad herbicida como se describe en el documento WO2009/016841 enumerado en el documento de Patente, y es industrialmente útil.

Ejemplo de comparación 1

Estudio sobre el método de producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina

Método descrito en el Ejemplo de referencia 7 (1) del documento WO2009/016841 (documento de Patente 1)

Se disolvieron 2,0 g (10 mmol) 2,6-dicloronitrobenzono y 1,41 g (11 mmol) de p-anisidina en 15 ml de DMF (N,N-dimetilformamida) y se añadió 1,73 g (13 mmol) de carbonato de potasio, seguido de agitación con calentamiento a 75 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica extraída se lavó secuencialmente con agua, ácido clorhídrico al 10 %, agua y salmuera saturada, y después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida, y luego se confirmó con cromatografía de gases y RMN, lo que resultó ser una recuperación de materia prima.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,50 (m, 3H) ppm

Ejemplo de comparación 2

Estudio sobre la producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina

Método de producción de J. Med. Chem., vol.32, p.2573-2582 (1989)

Se disolvieron 1,28 g (10 mmol) de p-anisidina en 15 ml de THF, y se añadió 0,60 g (16 mol) de hidruro de sodio (pureza 62,3 %) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadió 2,0 g (10 mmol) de 2,6-dicloronitrobenzono a temperatura ambiente. La solución de reacción obtenida se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de gas nitrógeno. Después de agitar, la solución de reacción se vertió en 150 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, luego se verificó por cromatografía de gases, pero no se detectó el máximo del compuesto objetivo. Cuando se verificó con RMN, solo se confirmó la materia prima, 2,6-dicloronitrobenzono, es decir, se confirmó que la reacción deseada no transcurría. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,50 (m, 3H) ppm

Ejemplo de comparación 3

Estudio sobre la producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina

Se suspendieron 1,00 g (26 mmol) de hidruro de sodio (pureza 62,3 %) en 10 ml de DMF (N,N-dimetilformamida) y se añadió 2,95 g (24 mmol) de p-anisidina a 70 °C bajo una corriente de gas nitrógeno, seguido de agitación a la misma

temperatura durante 2 horas. A continuación, después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción obtenida se añadió gota a gota a 10–15 °C a una solución de 2,0 g (10 mmol) de 2,6-dicloronitrobenzoceno en 15 ml de DMF. Después de terminar el goteo, la solución se agitó a 10–15 °C durante 1 hora, y la mezcla de reacción obtenida se vertió en 150 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, luego se verificó por cromatografía de gases, pero no se detectó el máximo del compuesto objetivo. Cuando se verificó con RMN, solo se confirmó la materia prima, 2,6-dicloronitrobenzoceno, es decir, se confirmó que la reacción deseada no transcurría.

10 Ejemplo de comparación 4

Estudio sobre la producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina

Se suspendieron 1,00 g (26 mmol) de hidruro de sodio (pureza 62,3 %) en 10 ml de NMP (N-metilpirrolidona) y se añadió 2,95 g (24 mol) de p-anisidina a 70 °C bajo una corriente de gas nitrógeno, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. A continuación, después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción obtenida se añadió gota a gota a 10–15 °C a una solución de 2,0 g (10 mmol) de 2,6-dicloronitrobenzoceno en 15 ml de NMP. Después de terminar el goteo, la solución se agitó a 10–15 °C durante 1 hora, y la mezcla de reacción obtenida se vertió en 150 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, luego se verificó por cromatografía de gases, pero no se detectó el máximo del compuesto objetivo. Cuando se verificó con RMN, solo se confirmó la materia prima, 2,6-dicloronitrobenzoceno, es decir, se confirmó que la reacción deseada no transcurría.
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,50 (m, 3H) ppm

25

Ejemplo de comparación 5

Estudio sobre la producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina

Se suspendieron 1,00 g (26 mmol) de hidruro de sodio (pureza 62,3 %) en 10 ml de DMF (N,N-dimetilformamida) y se añadió 2,95 g (24 mol) de p-anisidina a 70 °C bajo una corriente de gas nitrógeno, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción resultante se enfrió a -20 °C, y se añadió gota a gota una solución de 2,0 g (10 mmol) de 2,6-dicloronitrobenzoceno en 15 ml de DMF, evitando que la temperatura interna exceda de -20 °C. Después de terminar el goteo, la solución se agitó a -20--25 °C durante 30 minutos, y luego se calentó a temperatura ambiente. La solución de reacción obtenida se vertió en 150 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, luego se verificó por cromatografía de gases, pero no se detectó el máximo del compuesto objetivo. Cuando se verificó con RMN, solo se confirmó la materia prima, 2,6-dicloronitrobenzoceno, es decir, se confirmó que la reacción deseada no transcurría.
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,50 (m, 3H) ppm

40

Ejemplo de comparación 6

45 Estudio sobre la producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina

Se suspendieron 1,00 g (26 mol) de hidruro de sodio (pureza 62,3 %) en 10 ml de NMP (N-metilpirrolidona) y se añadió 2,95 g (24 mmol) de p-anisidina a 70 °C bajo una corriente de gas nitrógeno, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción resultante se enfrió a -20 °C, y se añadió gota a gota una solución de 2,0 g (10 mmol) de 2,6-dicloronitrobenzoceno en 15 ml de NMP, evitando que la temperatura interna exceda de -20 °C. Después de terminar el goteo, la solución se agitó a -20--25 °C durante 30 minutos, y luego se calentó a temperatura ambiente. La solución de reacción obtenida se vertió en 150 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, luego se verificó por cromatografía de gases, pero no se detectó el máximo del compuesto objetivo. Cuando se verificó con RMN, solo se confirmó la materia prima, 2,6-dicloronitrobenzoceno, es decir, se confirmó que la reacción deseada no transcurría.
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,50 (m, 3H) ppm

55

60 Ejemplo de comparación 7

Estudio sobre la producción de 3-(3-cloro-2-nitrofenilamino)-4-ciano-1-metilpirazol

Se suspendieron 1,00 g (26 mol) de hidruro de sodio (pureza 62,3 %) en 10 ml de THF y se añadió 2,88 g (24 mmol) de 3-amino-1-metilpirazol-4-carbonitrilo a 70 °C bajo una corriente de gas nitrógeno, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. A continuación, después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción

65

obtenida se añadió gota a gota a 10~15 °C a una solución de 2,0 g (10 mmol) de 2,6-dicloronitrobenzono en 15 ml de THF. Después de terminar el goteo, la solución se agitó a 10~15 °C durante 1 hora, y la mezcla de reacción obtenida se vertió en 150 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El máximo del compuesto objetivo se confirmó cuando se verificó por cromatografía de gases. Cuando se verificó con RMN, solo se confirmó la materia prima, 2,6-dicloronitrobenzono, por lo que la reacción deseada no transcurría.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,50 (m, 3H) ppm

10 Ejemplo de comparación 8

Estudio sobre la producción de 3-(3-cloro-2-nitrofenilamino)-4-ciano-1-metilpirazol

Método de producción de J. Med. Chem., vol.32, p.2573-2582 (1989)

Se disolvieron 1,27 g (10 mmol) de 3-amino-1-metilpirazol-4-carbonitrilo en 15 ml de THF, y se añadió 0,60 g (16 mol) de hidruro de sodio (pureza 62,3 %) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadió 2,0 g (10 mmol) de 2,6-dicloronitrobenzono a temperatura ambiente. La solución de reacción obtenida se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de gas nitrógeno. Después de agitar, la solución de reacción se vertió en 150 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El máximo del compuesto objetivo se confirmó cuando se verificó por cromatografía de gases. Cuando se verificó con RMN, lo que se obtuvo fue una mezcla de 2,6-dicloronitrobenzono y 3-amino-1-metilpirazol-4-carbonitrilo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,6-dicloronitrobenzono; 7,37-7,50(m, 3H) ppm 3-amino-1-metilpirazol-4-carbonitrilo; 4,09 (s a, 3H), 3,73 (s, 3H) ppm

Ejemplo de comparación 9

Estudio sobre la producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina

Producción a partir de N-(4-metoxifenil)formamida

Se suspendieron 1,00 g (26 mmol) de hidruro de sodio (pureza 62,3 %) en 5 ml de NMP (N-metilpirrolidona), y se añadió 3,62 g (24 mmol) de N-(4-metoxifenil)formamida a temperatura ambiente bajo una corriente de gas nitrógeno. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió 2,0 g (10 mmol) de 2,6-dicloronitrobenzono a temperatura ambiente, y la solución de reacción obtenida se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se calentó a 140 °C y se agitó con calentamiento durante 10 horas. El máximo del compuesto objetivo se detectó cuando se verificó por cromatografía de gases, por lo que la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió en 150 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Luego se añadió 20 ml de MeOH y 3 ml de ácido clorhídrico concentrado, y se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de completar la reacción, el disolvente se concentró y se volvió a verter en 150 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 1,08 g del compuesto objetivo (rendimiento 39 %).

(Método de ensayo cromatográfico de gases)

Acerca del detalle del método de ensayo cromatográfico de gases mencionado anteriormente, se puede hacer referencia a los siguientes documentos, si es necesario.

(a) The Chemical Society of Japan, ed., Shinjikken Kagaku Koza 9, Bunseki Kagaku II, pp. 60-86 (1977), publicado por Iizumi Shingo, Maruzen Co., Ltd.

(b) The Chemical Society of Japan, ed., Jikken Kagaku Koza 20-1, Bunseki Kagaku, 5ª ed., pp. 121-129 (2007), publicado por Murata Seishiro, Maruzen Co., Ltd. (Por ejemplo, sobre el uso específico y la condición del ensayo cromatográfico de gases, se puede hacer referencia a las páginas 123 a 127).

(Método de ensayo HPLC)

Acerca del detalle del método de ensayo de HPLC mencionado anteriormente, se puede hacer referencia a los siguientes documentos, si es necesario.

(a) The Chemical Society of Japan, ed., Shinjikken Kagaku Koza 9, Bunseki Kagaku II, pp. 86-112 (1977), publicado por Iizumi Shingo, Maruzen Co., Ltd. (Por ejemplo, sobre la combinación de material de embalaje y la

fase móvil que se puede usar para la columna, se puede hacer referencia a las páginas 93 a 96).

(b) The Chemical Society of Japan, ed., Jikken Kagaku Koza 20-1, Bunseki Kagaku, 5ª ed., pp. 130-151 (2007), publicado por Murata Seishiro, Maruzen Co., Ltd. (Por ejemplo, sobre el uso específico y la condición del ensayo cromatográfico en fase inversa, se puede hacer referencia a las páginas 135 a 137).

5

[Aplicabilidad Industrial]

De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un novedoso método industrial de producción de compuestos de difenilamina.

10

En el método de la presente invención, es posible usar el compuesto de 2,6-dicloronitrobenceno mencionado anteriormente representado por la fórmula general (1) como materia prima, por lo tanto, los compuestos de difenilamina pueden producirse con una operación conveniente en condiciones suaves usando un reactivo fácilmente disponible industrialmente, sin usar catalizadores y reactivos caros, de forma económica, y además sin usar un aparato de reacción especializada.

15

Además, en el método de la presente invención, se suprime la formación de subproductos y se puede producir un compuesto de difenilamina altamente puro con un alto rendimiento y de manera eficiente a escala industrial. La supresión de los subproductos da como resultado una reducción de las cargas ambientales.

20

Además, dado que el método de la presente invención no genera residuos nocivos derivados de metales de transición tales como catalizadores de metales nobles, la evacuación de desechos es fácil y es respetuoso con el medio ambiente.

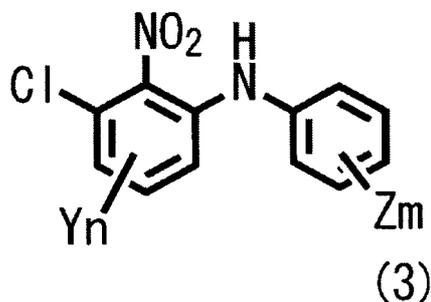
25

Los compuestos de difenilamina representados por la fórmula general (3) obtenidos por el método de la presente invención son útiles como medicamentos y productos químicos agrícolas y productos intermedios de los mismos, pigmentos funcionales, materiales electrónicos y similares y productos intermedios de los mismos. Por ejemplo, el 5-cloro-3-(2-hidroxi-6-oxo-1-ciclohexenocarbonil)-1-(4-metoxifenil)quinoxalina-2-(1H)-ona producido en el Ejemplo 23 tiene una excelente actividad herbicida como se describe en el documento WO2009/016841 enumerado en el documento de Patente, y es industrialmente útil. Por tanto, el método de la presente invención tiene un valor de utilidad industrialmente alto.

30

REIVINDICACIONES

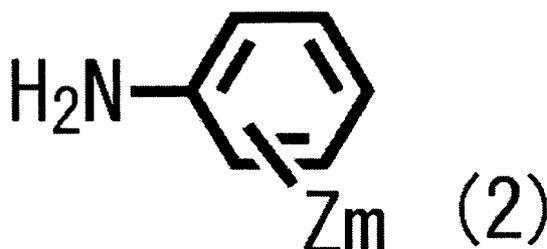
1. Un método de producción de compuestos de difenilamina representados por la fórmula general (3):



5

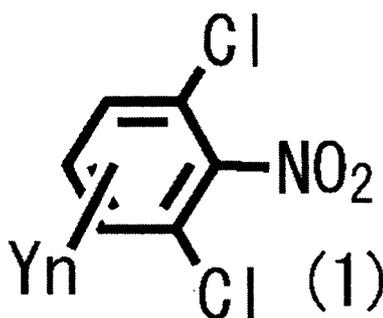
en la que, Y representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4 o un grupo haloalquilo C1-C4, a condición de que el átomo de halógeno en posición para del grupo nitro de los compuestos de 2,6-dicloronitrobenzono representados por los compuesto de difenilamina generales representados por la fórmula general (3) esté excluido; n representa un número entero de 0 a 3; y cuando n es 2 o más, Y puede ser el mismo o diferente; Z representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4, un grupo haloalquilo C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4 alquilo(C1-C4) o un grupo alcoxicarbonilo C1-C4; m representa un número entero de 0 a 5; y cuando m es 2 o más, Z puede ser el mismo o diferente; que se **caracteriza por** hacer reaccionar compuestos de anilina representados por la fórmula general (2):

15



20

en la que, Z y m son como se han definido anteriormente; en presencia de una base y uno o más disolvente de éteres seleccionados de entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, ciclopentil metil éter (CPME), metil-terc-butiléter, dietiléter, diisopropil éter, di-terc-butiléter, difeniléter, 1,2-dimetoxietano (DME), diglima, triglima y 1,4-dioxano solos o mezclando el disolvente de éteres anteriormente mencionado con 1 o más disolventes seleccionados de entre el grupo que consiste en benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno y nitrobenzono, con el compuesto de 2,6-dicloronitrobenzono representado por la fórmula general (1):



25

en la que, Y y n son como se han definido anteriormente, en el que la base es hidruro de metal alcalino o metal alcalino, en donde se usan 2,0 moles o más de compuesto de anilina representado por la fórmula general (2) relativo a 1 mol de compuesto de 2,6-dicloronitrobenzono representado por la fórmula general (1) y se usan 2,0 equivalentes o más de la base relativo a 1 mol de compuesto de 2,6-dicloronitrobenzono representado por la fórmula general (1).

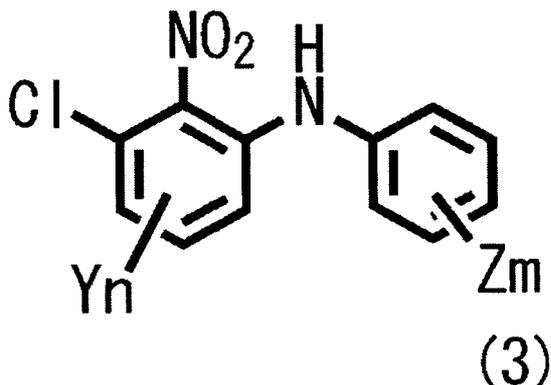
30

2. El método de producción de compuestos de difenilamina representados por la fórmula general (3) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y, Z, m y n tienen el mismo significado que el definido anteriormente, que se **caracteriza por** hacer reaccionar compuestos de anilina representados por la fórmula general anterior (2) en la que Z y m tienen el mismo significado que el definido anteriormente, con una base en presencia de uno o más disolventes de éteres seleccionado de entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, ciclopentil metil éter (CPME), metil-terc-butiléter, dietiléter, diisopropil éter, di-terc-butiléter, difeniléter, 1,2-dimetoxietano (DME), diglima, triglima y 1,4-dioxano, seguido de la reacción con el compuesto de 2,6-

35

dicloronitrobenzono representado por la fórmula general (1) en la que Y y n tienen el mismo significado que el definido anteriormente.

3. El método de producción de compuestos de difenilamina de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el disolvente de éteres es tetrahidrofurano.
4. El método de producción de compuestos de difenilamina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la base es hidruro de sodio o metal de sodio.
5. El método de producción de compuestos de difenilamina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que la reacción del compuesto de anilina y la base se lleva a cabo a una temperatura de no menos de 40 °C, pero no más de 90 °C.
6. El método de producción de compuestos de difenilamina de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el disolvente de éteres es tetrahidrofurano, la base es hidruro de sodio, la reacción del compuesto de anilina y la base se lleva a cabo a una temperatura de no menos de 40 °C, pero no más de 90 °C, se usan 2,0 moles o más de compuesto de anilina representado por la fórmula general (2) relativo a 1 mol de compuesto de 2,6-dicloronitrobenzono representado por la fórmula general (1) y se usan 2,0 equivalentes o más de la base relativo a 1 mol de compuesto de 2,6-dicloronitrobenzono representado por la fórmula general (1).
7. El método de producción de compuestos de difenilamina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Y es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C4 o un grupo alcoxi C1-C4, y Z es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C4 o un grupo alcoxi C1-C4.
8. Un compuesto de difenilamina representado por la fórmula general (3):



en la que, Y representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4 o un grupo haloalquilo C1-C4, a condición de que el átomo de halógeno en posición para del grupo nitro de los compuestos de difenilamina representados por la fórmula general (3) esté excluido; n representa un número entero de 0 a 3; y cuando n es 2 o más, Y puede ser el mismo o diferente; Z representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4, un grupo haloalquilo C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4 alquilo(C1-C4) o un grupo alcóxicarbonilo C1-C4; m representa un número entero de 0 a 5; y cuando m es 2 o más, Z puede ser el mismo o diferente; a condición de que los compuestos que tienen un n.º CAS de 872296-37-2, 1172626-82-2, 1172626-81-1, 854873-67-9, 828921-30-8, 154595-53-6 o 854873-66-8 estén excluidos.

9. Los compuestos de difenilamina de acuerdo con la reivindicación 8, en los que en la fórmula general (3), n es 0, Z es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C4 o un grupo alcoxi C1-C4, y m es 1 o 2.
10. Los compuestos de difenilamina de acuerdo con la reivindicación 9, en los que en la fórmula general (3), Z es un átomo de cloro, metilo o metoxi.
11. Los compuestos de difenilamina de acuerdo con la reivindicación 9, en los que en la fórmula general (3), n es 0, Z es un grupo alcoxi C1-C4, un grupo haloalquilo C1-C4, un grupo alcoxi C1-C4 alquilo(C1-C4) o un grupo alcóxicarbonilo C1-C4; y m representa un número entero de 1 a 5.
12. Los compuestos de difenilamina de acuerdo con la reivindicación 11, en los que Z es un grupo alcoxi C1-C4 y m representa un número entero de 1 a 3.
13. El compuesto de difenilamina de acuerdo con la reivindicación 8, que es 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina.