



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 43896

(13) C2

(51) 6 C07C311/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ АМІНОФЕНІЛКЕТОНУ ТА СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) 97126152

(22) 18 12 1997

(24) 15 01 2002

(46) 15 01 2002, Бюл. № 1, 2002 р.

(31) 08/771,318

(32) 20 12 1996

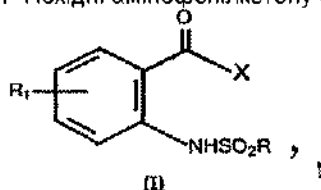
(33) US

(72) Кортес Девід Андрес, US, Кремер Кеннет
Альфред, US

(73) Американ Ціанамід Компані, US

(56) US № 5364968

(57) 1 Похідні амінофенілкетону формули



де

R - нерозгалужений чи розгалужений C₁-C₆алкіл
чи феніл, необов'язково заміщений C₁-C₃алкілом,
C₁-C₃алкокси, хлором або бромом,R₁ - водень, ціано, нітро, галоген, форміл, C₁-
C₄алкіл, необов'язково заміщений однією чи кілько-
ма групами, які є галогеном, C₁-C₃алкокси, C₁-
C₃алкілтіо, C₁-C₃алкілсульфінілом або C₁-
C₃алкілсульфонілом,C₁-C₄алкокси, необов'язково заміщений однією чи
кількома групами, які є галогеном, C₁-C₃алкокси,
C₁-C₃алкілтіо, C₁-C₃алкілсульфінілом або C₁-
C₃алкілсульфонілом,C₁-C₄алкілтіо, необов'язково заміщений однією чи
кількома групами, які є галогеном, C₁-C₃алкокси,
C₁-C₃алкілтіо, C₁-C₃алкілсульфінілом або C₁-
C₃алкілсульфонілом,C₁-C₄алкілсульфініл, необов'язково заміщений
однією чи кількома групами, які є галогеном, C₁-
C₃алкокси, C₁-C₃алкілтіо, C₁-C₃алкілсульфінілом
або C₁-C₃алкілсульфонілом,C₁-C₄алкілсульфоніл, необов'язково заміщений
однією чи кількома групами, які є галогеном, C₁-
C₃алкокси, C₁-C₃алкілтіо, C₁-C₃алкілсульфінілом або C₁-
C₃алкілсульфонілом,C₁-C₄алкілкарбоніл, необов'язково заміщений од-
нією чи кількома групами, які є галогеном, C₁-C₃алкокси, C₁-C₃алкілтіо, C₁-C₃алкілсульфінілом
або C₁-C₃алкілсульфонілом,C₁-C₄алкоксикарбоніл, необов'язково заміщений
однією чи кількома групами, які є галогеном або
C₁-C₃алкокси,ді(C₁-C₄алкіл)аміно, необов'язково заміщений
однією чи кількома групами, які є галогеном або
C₁-C₃алкокси,ді(C₁-C₄алкіл)амінокарбоніл, необов'язково
заміщений однією чи кількома групами, які є гало-
геном або C₁-C₃алкокси,ді(C₁-C₄алкіл)аміносурфініл, необов'язково за-
міщений однією чи кількома групами, які є галогеном
або C₁-C₃алкокси, абогетероциклічне кільце, що має 2-6 атомів вуглецю
та 1-3 атоми азоту, кисню чи сірки та необов'язко-
во заміщене атомом вуглецю однією чи кількома
групами, які є галогеном, C₁-C₄алкілом чи C₁-
C₄галогеналкілом,X - (CH₂)₃-Y, циклопропіл чи тетрагідро-2-оксо-3-
фурил,

і

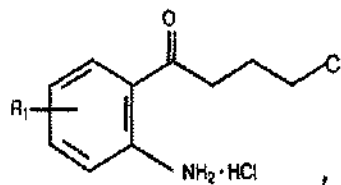
Y - хлор, бром чи гідрокси, або його кислотн-
аддитивна сіль2 Сполука за пунктом 1, в якій R₁ - водень та не-
обов'язково R являє собою

метил або п-толіл

3 Сполука за пунктом 2, в якій X - циклопропіл, -
(CH₂)₃-Y або тетрагідро-

2-оксо-3-фурил

4 Спосіб отримання сполуки формули А



А

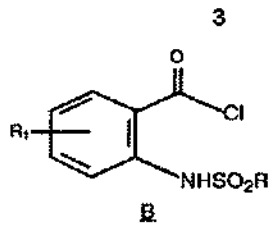
який відрізняється тим, що включає

і) взаємодію сполуки формули В

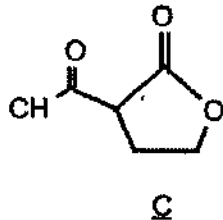
(13) C2

(11) 43896

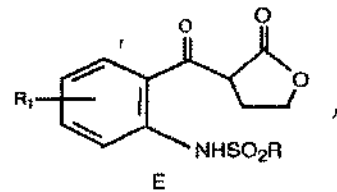
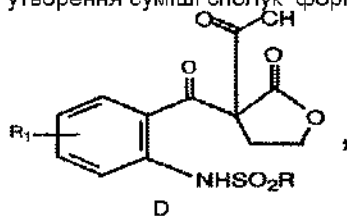
(19) UA



зі сполукою формули C

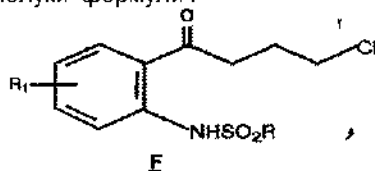


у присутності основи та органічного розчинника до утворення суміші сполук формули D і формули E



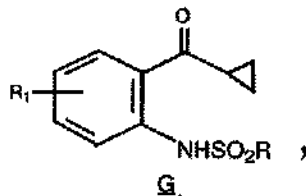
ii) виділення сполуки формули E внаслідок гідролізу або кристалізації,

iii) взаємодію сполуки E з концентрованою HCl у присутності органічного розчинника до утворення сполуки формули F



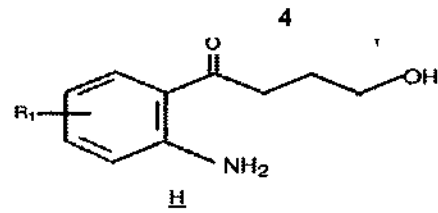
iv) обробку сполуки формули F водним розчином основи за підвищеної температури,

v) виділення сполуки формули G,



де у формулах E-G радикали R та R₁ - такі, як визначено в п. 1, vi) обробку сполуки формули G сильною кислотою,

vii) виділення сполуки формули H,



I

viii) взаємодію сполуки формули H і HCl до утворення сполуки формули A

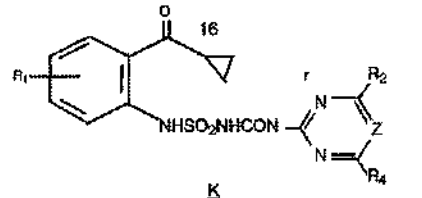
5 Спосіб за пунктом 4, в якому основою на етапі 1 є етилат магнію, а органічним розчинником - толуол, органічним розчинником на етапі 3 є толуол, основою на етапі 5 є NaOH, а сильною кислотою на етапі 6 є сірчана кислота

6 Спосіб за пунктом 5, в якому використовується сполука формули B, в якій R₁ - водень

7 Спосіб за пунктом 5, в якому використовується сполука формули B, де R - п-толіл або метил

8 Спосіб за пунктом 6, який крім того містить взаємодію сполуки формули A з основою до отримання о-амінофенілциклопропілкетону

9 Спосіб отримання сульфамойсечовини формули K



де

Z - N або CR₃,

R₂ - водень, галоген, C₁-C₄алкіл, необов'язково заміщений однією чи кількома групами, які є галогеном або C₁-C₃алкокси,

C₁-C₄алкокси, необов'язково заміщений однією чи кількома групами, які є галогеном або C₁-C₃алкокси,

C₁-C₄алкілтію, необов'язково заміщений однією чи кількома групами, які є галогеном або C₁-C₃алкокси,

C₁-C₄алкілсульфініл, необов'язково заміщений однією чи кількома групами, які є галогеном або C₁-C₃алкокси,

C₁-C₄алкілсульфоніл, необов'язково заміщений однією чи кількома групами, які є галогеном або C₁-C₃алкокси, або

C₁-C₄алкіламіно або ді(C₁-C₄алкіл)аміно, де кожна алкільна група є необов'язково заміщеною однією чи кількома групами, які є галогеном або C₁-C₃алкокси,

R₃ - водень або галоген, і

R₄ - водень, C₁-C₄алкіл, необов'язково заміщений однією чи кількома групами, які є галогеном або C₁-C₃алкокси,

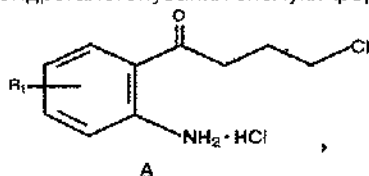
C₁-C₄алкокси, необов'язково заміщений однією чи кількома групами, які є галогеном або C₁-C₃алкокси,

C₁-C₄алкілтію, необов'язково заміщений однією чи кількома групами, які є галогеном або C₁-C₃алкокси,

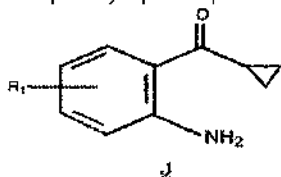
C₁-C₄алкілсульфініл, необов'язково заміщений однією чи кількома групами, які є галогеном або C₁-C₃алкокси,

C₁-C₄алкілсульфоніл, необов'язково заміщений

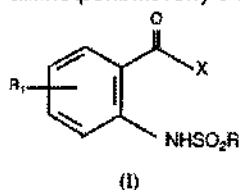
однією чи кількома групами, які є галогеном або C_1 - C_3 алкокси, або C_1 - C_4 алкіламіно або ді(C_1 - C_4 алкіл)аміно, причому кожна алкільна група є необов'язково заміщеною однією чи кількома групами, які є галогеном або C_1 - C_3 алкокси, який відрізняється тим, що містить і) дегідрогалогенування сполуки формули А



отриманої способом за пунктом 4, з утворенням о-(амінофеніл)-циклопропілкетону формули J



Цей винахід стосується створення похідних о-амінофенілкетону з формулою I

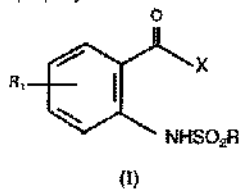


(I)

де R, R₁ і X - такі, як вказано нижче

Сполуки формули I корисні як проміжні продукти при отриманні великого спектра гербіцидних похідних сульфоаміолсечовини та, зокрема, при виробництві вибіркового щодо сільськогосподарських культур гербіциду 1-[о-(циклопропілкарбоніл)феніл]сульфоаміол-3-(4,6-діметокси-2-піримідиніл)-сечовини. Пропонується також спосіб отримання зазначеної проміжної сполуки з формулою I

Метою цього винаходу є створення сполуки з формулою I



(I)

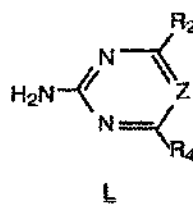
де

R - це нерозгалужений чи розгалужений C_1 - C_8 алкіл чи феніл, необов'язково заміщений C_1 - C_3 алкілом, C_1 - C_3 алкокси, хлором або бромом,

R₁ - це водень, ціано, нітро, галоген, форміл, C_1 - C_4 алкіл, необов'язково заміщений однією чи кількома групами, які є галогеном, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 алкілтіо, C_1 - C_3 алкілсульфінілом або C_1 - C_3 алкілсульфонілом,

C_1 - C_4 алкокси, необов'язково заміщений однією чи кількома групами, які є галогеном, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 алкілтіо, C_1 -

I)
II) взаємодію згаданого о-(амінофеніл)-циклопропілкетону зі 2-аміноариліом формули L



та хлорсульфонізоціанатом в присутності триетиламіну та розчинника з одержанням потрібної сульфоаміолсечовини формули K

10 Спосіб за пунктом 9 отримання сполуки формули K, в якій Z це CR₃,

R₁ і R₃ обидва є воднем, а R₂ і R₄ обидва є метокси

C_3 алкілсульфінілом або C_1 - C_3 алкілсульфонілом,

C_1 - C_4 алкілтіо, необов'язково заміщений однією чи кількома групами, які є галогеном, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 алкілтіо, C_1 - C_3 алкілсульфінілом або C_1 - C_3 алкілсульфонілом,

C_1 - C_4 алкілсульфініл, необов'язково заміщений однією чи кількома групами, які є галогеном, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 алкілтіо, C_1 - C_3 алкілсульфінілом або C_1 - C_3 алкілсульфонілом,

C_1 - C_4 алкілсульфоніл, необов'язково заміщений однією чи кількома групами, які є галогеном, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 алкілтіо, C_1 - C_3 алкілсульфінілом або C_1 - C_3 алкілсульфонілом,

C_1 - C_4 алкілкарбоніл, необов'язково заміщений однією чи кількома групами, які є галогеном, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 алкілтіо, C_1 - C_3 алкілсульфінілом або C_1 - C_3 алкілсульфонілом,

C_1 - C_4 алкоксикарбоніл, необов'язково заміщений однією чи кількома групами, які є галогеном або C_1 - C_3 алкокси,

ді(C_1 - C_4 алкіл) аміно, необов'язково заміщений однією чи кількома групами, які є галогеном або C_1 - C_3 алкокси,

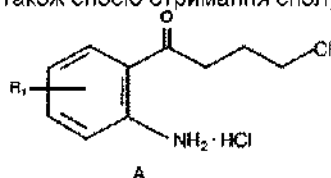
ді(C_1 - C_4 алкіл) амінокарбоніл, необов'язково заміщений однією чи кількома групами, які є галогеном або C_1 - C_3 алкокси,

ді(C_1 - C_4 алкіл) аміносурфоніл, необов'язково заміщений однією чи кількома групами, які є галогеном або C_1 - C_3 алкокси, або гетероциклічне кільце, що має 2-6 атомів вуглецю та 1-3 атоми азоту, кисню чи сірки та необов'язково заміщене в атомів вуглецю однією чи кількома групами, які є галогеном, C_1 - C_4 алкілом чи C_1 -

С₄алогеналкілом,
X - це (CH₂)₃-Y, циклопропіл чи тетрагідро-2-оксо-3-фурил, і

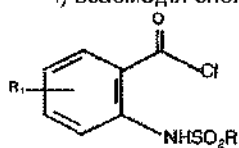
Y - це хлор, бром чи гідрокси, або його кислотнo-аддитивна сіль

Відповідно до цього винаходу пропонується також спосіб отримання сполуки з формулою А

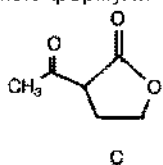


де R₁ визначається за пунктом 1, який складається з таких етапів

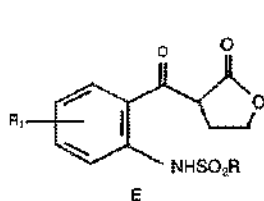
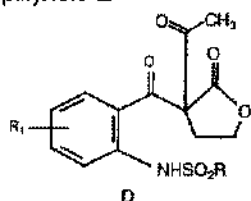
I) взаємодія сполуки з формулою В



де R і R₁ визначено згідно з пунктом 1, зі сполукою формули С

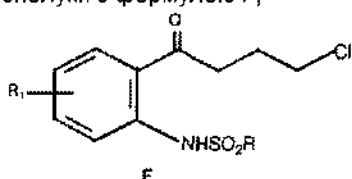


у присутності основи та органічного розчинника до утворення суміші сполук з формулою D і формулою E



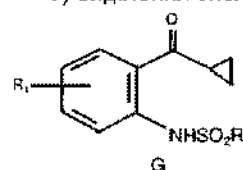
II) виділення сполуки E внаслідок гідролізу або кристалізації,

III) взаємодія сполуки E з концентрованою HCl у присутності органічного розчинника до утворення сполуки з формулою F,



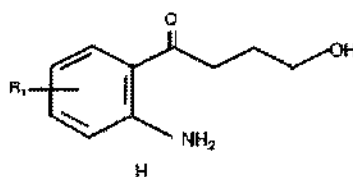
IV) обробка сполуки F водним розчином основи за підвищеної температури,

V) виділення сполуки з формулою G,



VI) обробка сполуки G сильною кислотою,

VII) виділення сполуки з формулою H, і



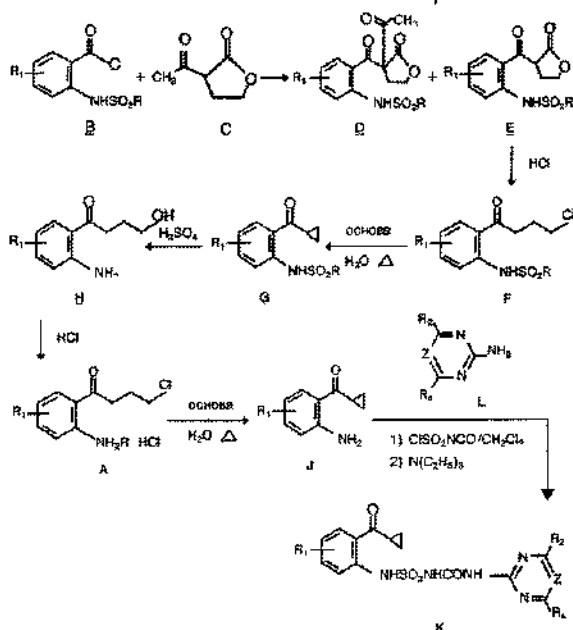
VIII) взаємодія сполуки H з HCl до утворення сполуки з формулою А

Сполуку А, де R₁ - це водень, 1-(о-амінофеніл)-4-хлор-1-бутанон гідрохлорид, використовують для отримання гербіцидного проміжного продукту о-(амінофеніл)-циклопропілкетону. Опис о-(амінофеніл)-циклопропілкетону та використання його у виробництві гербіциду 1 - {о-(циклопропілкарбоніл)феніл]сульфамойл} - 3 - (4,6-діметокси-2-піримідиніл)-сечовини подано у патенті США 5,009,699. Цей винахід дає змогу уникнути використання як проміжної сполуки о-нітробензоїлхлориду, яка є вибуховою речовиною, і опис якої подано у патенті США 5,364,968.

Основою, яку використовують на етапі 1, може бути C₁-C₄ алкоксид магнію, краще той, що є легкодоступним, такий як метилат магнію або етилалат магнію. Органічним розчинником, який використовується на етапі 1, може бути ароматичний вуглеводень або діалкіловий ефір, такий як толуол, ксилол або тетрагідрофуран. Органічним розчинником, який використовується на етапі 3 для отримання сполуки F, може бути інертний органічний розчинник, такий як толуол або ксилол, а кислотою, що використовується на етапі 3, може бути мінеральна кислота, така як концентрована HCl. Основою, яка використовується на етапі 4 для отримання сполуки G, може бути гідроксид лужного металу, такий як гідроксид натрію або гідроксид калію. Підвищена температура на етапі 4 може бути будь-якою вищою за 25°C, краще, близько 90 - 130°C. За сильну кислоту, яка використовується на етапі 6 для отримання сполуки H, може правити сірчана кислота. Кислотою, яка використовується для отримання сполуки А на етапі 8, може бути мінеральна кислота, така як концентрована HCl.

Сполуки, які пропонуються цим винаходом, можуть використовуватися для отримання гербіцидних сполук (K) сульфамотсечовини за допомогою описаного у цьому винаході способу отримання сполуки формули А та перетворення цих сполук формули А на відповідні о-(амінофеніл)-циклопропілкетони (J) традиційними способами, описаними, наприклад, у патенті США 5,362,911, а також з перетворенням зазначених фенілкетонів на цільові гербіцидні продукти сульфамойлсечовини, краще вибірково по відношенню до зернових культур гербіцидну сульфамойлсечовину - 1-{о-(циклопропілкарбоніл)феніл]сульфамойл}-3-(4,6-діметокси-2-піримідиніл)-сечовину. Перетворення похідних фенілкетону на сульфамойлсечовинні гербіциди може здійснюватися відомими способами, такими, наприклад, як ті, що наведені у патентах WO 95/29902, EP 661,276, WO 95/29167 і патенті США 5,008,699. Технічний процес отримання наведено на схемі 1.

СХЕМА ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ 1

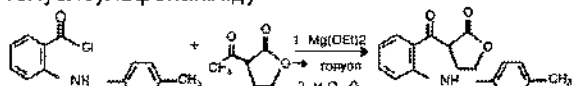


Згідно з цим винаходом сполуку формули А отримують у такий спосіб, як описано вище, та звичайними методами дегідрогалогенування перетворюють в сполуку О- (амінофеніл)циклопропілкетон формули J, яка у свою чергу може взаємодіяти з 2-аміноарилом формули L та хлорсульфонілізоціанатом у присутності триетіламіну та розчинника з отриманням цільової гербіцидної сульфоамолісечовини формули K.

Далі винахід проілюстровано прикладами, які не слід вважати такими, що обмежують винахід. Терміни ЯМР та МС означають відповідно спектроскопію магнітного резонансу на ядрах протона та маспектрометрію.

ПРИКЛАД 1

Отримання 2'-(тетрагідро-2-оксо-3-фурил)-р-толуолсульфонаніліду

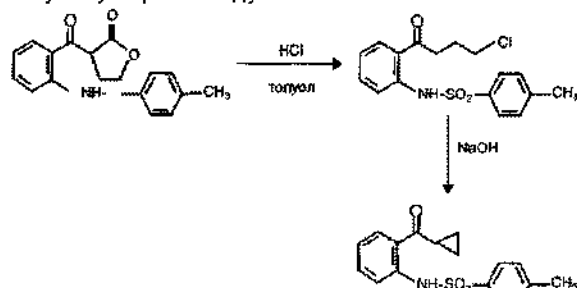


До суміші 40мл толуолу та 2,03г (178ммоль) етоксиду магнію в колбі під азотом при 5 - 10°C додають 4,6г (36ммоль) 2-ацетилбутиролактону протягом 2 хвилин. Отриману суспензію впродовж 10 хвилин перемішують при 5 - 10°C та ще близько 1,5 години при 20°C. Реагуючу суміш обробляють розчином 10,0г (32ммоль) N-п-толілсульфонілантраноіл-хлориду в 20мл толуолу, перемішують кілька годин при температурі навколишнього середовища та близько 2 годин при 45 - 50°C. Додавши води (120мл), суспензію сірого кольору перемішують протягом 4 годин при 65 - 70°C. Концентрованою сірчаною кислотою приводять рН до 1. Розділивши фази, органічний шар фільтрують з отриманням 7,6г 2'-(тетрагідро-2-оксо-3-фурил)-п-толуолсульфонаніліду. Решту продукту виділяють з фільтрату органічного шару, концентруючи у вакуумі, що дає змогу отримати ще 2,1г продукту із загальним виходом 83% (т пл 138 - 141°C). Продукт ідентифікують методами

ЯМР- та МС-аналізів

ПРИКЛАД 2

Отримання 2'-(циклопропілкарбоніл)-п-толуолсульфонаніліду

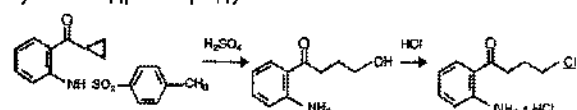


Двофазну суспензійну суміш 3,56г (1,0ммоль) продукту з прикладу 1, 25мл толуолу та 20мл 37%-ої НСІ нагрівають зі зворотним холодильником протягом близько 12 годин та охолоджують. Одержану суспензію фільтрують з отриманням 1,98г 4-хлор-1-(2-М-тозіламінофеніл)-1-бутанону. Розділивши фази фільтрату, водну фазу екстрагують з додаванням толуолу. Органічні фази з'єднують та концентрують у вакуумі з отриманням решти продукту 4-хлор-1-(2-М-тозіламінофеніл)-1-бутанону (1,15г) із загальним виходом 90% (т пл 108 - 113°C). Продукт ідентифікують методами ЯМР та МС-аналізів.

До розчину 1,62г (4,6ммоль) 4-хлор-1-(2-М-тозіламінофеніл)-1-бутанону в 10мл толуолу додають 17,3г (28,7ммоль) 6,8%-го розчину гідроксиду натрію. Отриману двофазну суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом близько 1 години, охолоджують та приводять рН до 1 за допомогою концентрованої сірчаної кислоти. Органічний шар відокремлюють та концентрують у вакуумі з отриманням 1,50г 2'-(циклопропілкарбоніл)-п-толуолсульфонаніліду із 100%-им виходом (т пл 92 - 100°C). Продукт ідентифікують методами ЯМР- та МС-аналізів.

ПРИКЛАД 3

Отримання 1-(о-амінофеніл)-4-хлоро-1-бутанонгідрохлориду



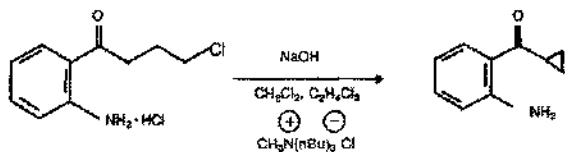
Продукт прикладу 2 (1,5г, 4,7ммоль) обробляють 96%-ою сірчаною кислотою та нагрівають до 90°C протягом 15 хвилин. Розчин охолоджують, приводять рН до 9 за допомогою гідроксиду амонію та екстрагують з додаванням метиленхлориду. Екстракти з'єднують та концентрують у вакуумі з отриманням 1-(о-амінофеніл)-4-гідрокси-1-бутанону (вихід 80%, т пл 58 - 61°C). Продукт ідентифікують методами ЯМР- та МС-аналізів.

Суміш 9,3г (5,1ммоль) 1-(о-амінофеніл)-4-гідрокси-1-бутанону, 26мл води та 90мл 37%-ої НСІ нагрівають зі зворотним холодильником протягом близько 6,5 годин, охолоджують та фільтрують з отриманням 8,0г гідрохлориду 1-(о-амінофеніл)-4-хлор-1-бутанону. Екстрагування водного маточного розчину з додаванням метиленхлориду, дає ще 1,10г вказаного у назві продукту із загальним виходом 73% (т пл 142 - 145°C). Продукт ідентифікують методами ЯМР та МС-

аналізів

ПРИКЛАД 4

Отримання о-амінофенілциклопропілкетону



Розчин 0,30г (1,3ммоль) гідрохлориду 1-(о-амінофеніл)-4-хлор-1-бутанону у 3мл метиленхлориду та 3мл етилендіхлориду обробляють 1,2г

(3ммоль) 10%-го розчину гідроксиду натрію та 0,05г (0,2ммоль) 75%-го водного розчину метилтрибутиламонійхлориду та нагрівають до 50°C протягом близько 5 годин. Після охолодження до кімнатної температури розділяють фази. Водний шар екстрагують з додаванням метиленхлориду. Органічні екстракти з'єднують, промивають водою та концентрують у вакуумі з отриманням 0,14г (вихід 70%) о-амінофенілциклопропілкетону (т пл 46 - 48°C). Продукт ідентифікують методами ЯМР та МС-аналізів.