



(19) KG (11) 452 (13) C1

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО ПО НАУКЕ И
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ ПРИ (51)⁷ C07D 307/32
ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к предварительному патенту Кыргызской Республики

(21) 970185.1

(22) 03.12.1997

(31) 08/771,318

(32) 20.12.1996

(33) US

(46) 02.04.2001, Бюл. №3

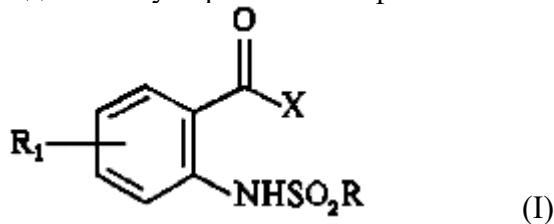
(71)(73) Америкам Цианамид компании (US)

(72) Дэвид Андре Кортес, Кеннет Альфред Мартин Кремер (US)

(56) ЕР №264467, кл. C07D 251/16; A01N 47/36, 1988 г.

(54) **Производные О-сульфонил-аминофенилкетона, способы получения О-аминофенилкетона и производных сульфамоилмочевины**

(57) Предлагаются производные О-сульфониламинофенилкетона формулы I,



которые являются промежуточными соединениями, полезными для получения гербицидных сульфамоилмочевин, включая избирательный по отношению к сельскохозяйственным культурам гербицид 1-{[O-(циклогексилкарбонил)-фенил]сульфамоил}-3-(4,6-диметокси-2-пирамидинил)мочевину и способы получения О-аминофенилкетона и производных сульфамоилмочевины. 3 с. и 6 з.п. ф-лы, 4 пр.

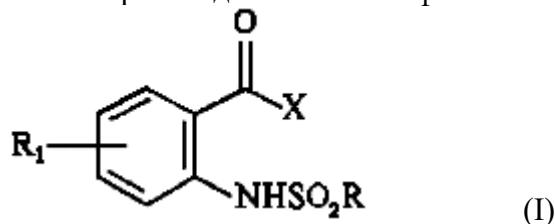
Изобретение относится к соединениям - производным О-сульфонил-аминофенилкетона и могут быть использованы при получении производных О-аминофенилкетона - интермедиатов в получении гербицидов, на основе сульфамоилмочевины.

Известны способы получения производных аминофенилкетона: например, патент SU №1517750 от 07.02.1989.

Способ получения сульфамоилмочевины раскрыт в ЕР №264467, кл. C07D 251;

A01N 47/36, 1988 г., в котором описан способ, основанный на взаимодействии производных 2 - аминоарила и аминофенилалкилкетона.

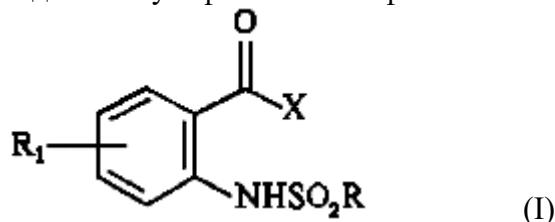
Изобретение относится к производным О-аминофенилкетона формулы I



где R, R₁ и X - такие, как указано ниже.

Соединения формулы I полезны в качестве промежуточных продуктов при получении широкого спектра гербицидных производных сульфамоилмочевины и, в частности, при производстве избирательного по отношению к сельскохозяйственным культурам гербицида 1-{[O-(циклогексилкарбонил)фенил]сульфамоил}-3-(4,6-диметокси-2-пиримидинил)-мочевины. Изобретен также способ получения указанного промежуточного соединения формулы I.

Изобретено производное О-сульфонил-аминофенилкетона формулы I:



где

R представляет неразветвленный или разветвленный C₁-C₆ алкил или фенил, возможно замещенный C₁-C₃ алкилом, C₁-C₃ алcoxси, хлором или бромом;

R₁ представляет водород, циано, нитро, галоген, формил, C₁-C₄ алкил, возможно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой: галоген, C₁-C₃ алcoxси, C₁-C₃ алкилтио, C₁-C₃ алкилсульфинил или C₁-C₃ алкилсульфонил,

C₁-C₄ алcoxси, возможно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой: галоген, C₁-C₃ алcoxси, C₁-C₃ алкилтио, C₁-C₃ алкилсульфинил или C₁-C₃ алкилсульфонил,

C₁-C₄ алкилтио, возможно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой: галоген, C₁-C₃ алcoxси, C₁-C₃ алкилтио, C₁-C₃ алкилсульфинил или C₁-C₃ алкилсульфонил,

C₁-C₄ алкилсульфинил, возможно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой: галоген, C₁-C₃ алcoxси, C₁-C₃ алкилтио, C₁-C₃ алкилсульфинил или C₁-C₃ алкилсульфонил,

C₁-C₄ алкилсульфонил, возможно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой: галоген, C₁-C₃ алcoxси, C₁-C₃ алкилтио, C₁-C₃ алкилсульфинил или C₁-C₃ алкилсульфонил,

C₁-C₄ алкилкарбонил, возможно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой: галоген, C₁-C₃ алcoxси, C₁-C₃ алкилтио, C₁-C₃ алкилсульфинил или C₁-C₃ алкилсульфонил,

C₁-C₄ алcoxсикарбонил, возможно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой: галоген или C₁-C₃ алcoxси,

ди (C₁-C₄ алкил) амино, возможно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой: галоген или C₁-C₃ алcoxси,

ди (C₁-C₄ алкил) аминокарбонил, возможно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой: галоген или C₁-C₃ алcoxси,

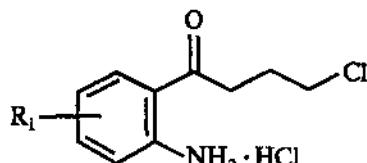
ди (C₁-C₄ алкил) аминосульфонил, возможно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой: галоген или C₁-C₃ алcoxси, или

гетероциклическое кольцо, имеющее 2-6 атомов углерода и 1-3 атома азота, кислорода или серы и являющееся возможно замещенным у атомов углерода одной или несколькими группами, представляющими собой галоген, C_1-C_4 алкил или C_1-C_4 галогеналкил;

Х представляет $-(CH_2)_3-Y$ циклопропил или тетрагидро-2-оксо-3-фуроил; и

Y представляет хлор, бром или гидрокси; или его кислотно-аддитивная соль.

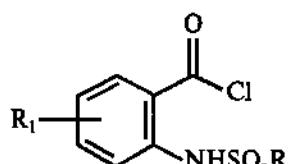
Изобретен также способ получения производного О-аминофенилкетона формулы А



A

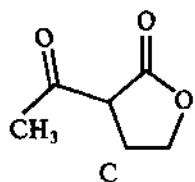
где R_1 - такой, как определено выше, включающий следующие стадии:

1) взаимодействия соединения формулы В

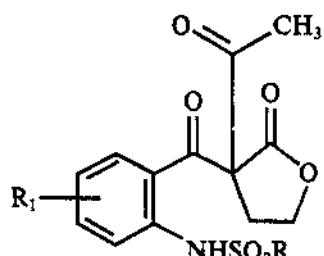


B

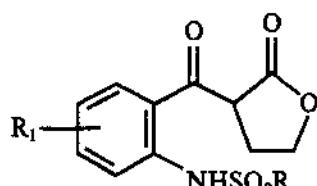
где R и R_1 – такие, как определены выше, с соединением формулы С



в присутствии основания и органического растворителя с образованием смеси соединений формулы D и формулы Е



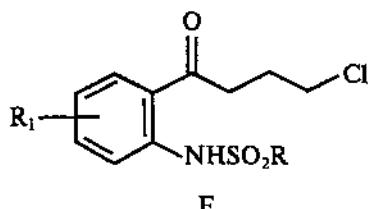
D



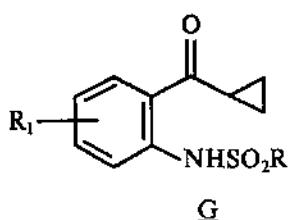
E

2) выделения соединения Е путем гидролиза или кристаллизации;

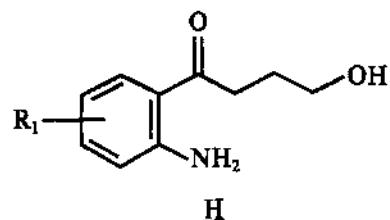
3) взаимодействия соединения Е с концентрированной HCl в присутствии органического растворителя с образованием соединения формулы F



- 4) обработки соединения F водным раствором основания при повышенной температуре;
 5) выделения соединения формулы G



- 6) обработки соединения G сильной кислотой;
 7) выделения соединения формулы H; и



- 8) взаимодействия соединения формулы H с HCl с образованием соединения формулы A.

Соединение A, где R₁ представляет водород, т.е. 1-(О-аминофенил)-4-хлор-1-бутанонгидрохлорид, используют для получения гербицидного промежуточного продукта О-(аминофенил)-циклогексилкетона. Описание О-(аминофенил)циклогексилкетона и применения его в производстве гербицида 1-{[О-(циклогексилкарбонил)фенил]сульфамоил}-3-(4,6-диметокси-2-пирамидинил)-мочевины приведено в известном уровне техники. Изобретение позволяет избежать использования в качестве промежуточного соединения О-нитробензоилхлорида, которое является взрывчатым веществом.

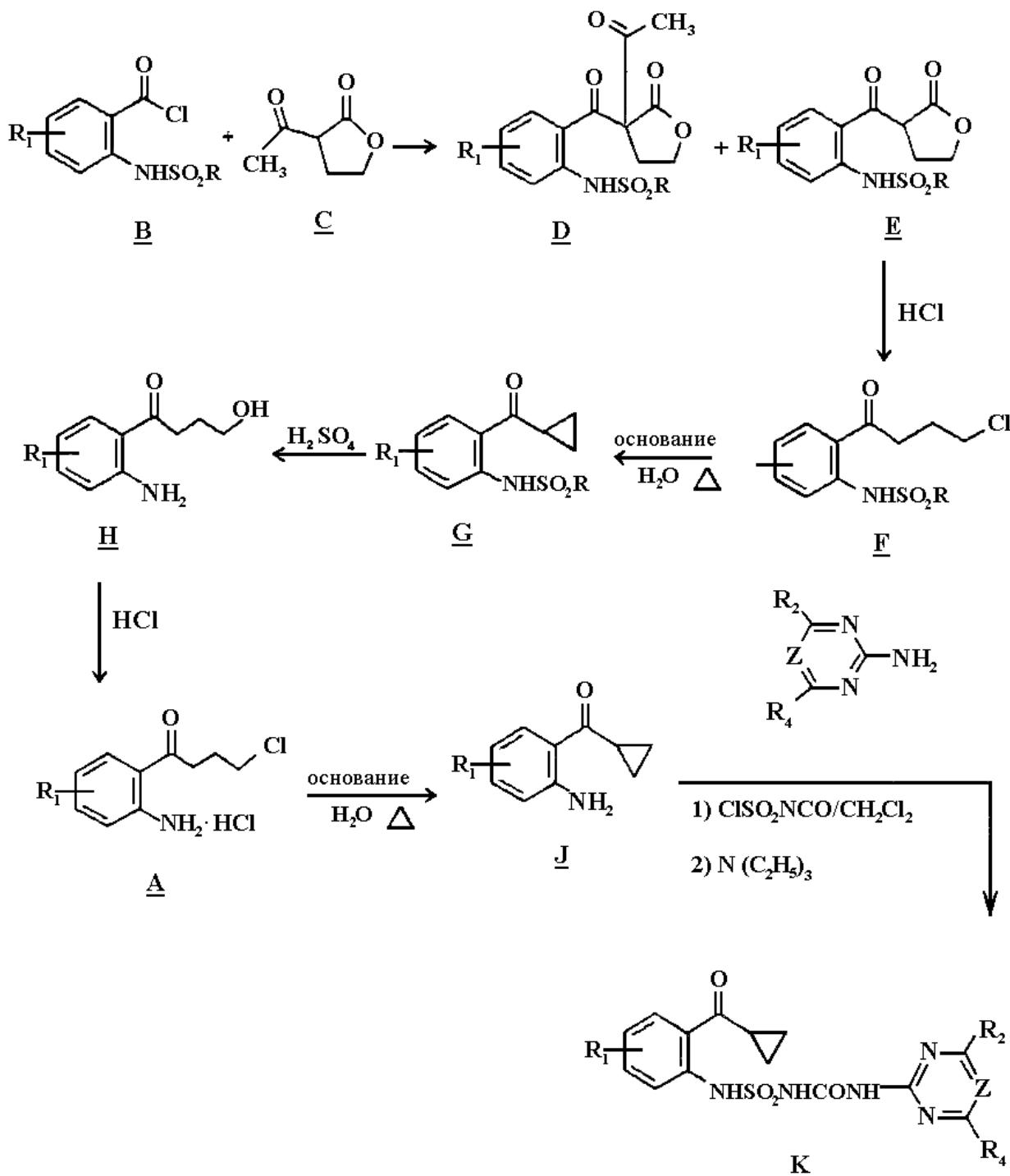
Основанием, используемым на стадии 1, получения соединения A может быть C₁-C₄ алcoxид (алкоголят) магния, предпочтительно легкодоступный, такой как метилат магния или этилат магния. Органическим растворителем, используемым на стадии 1, может быть ароматический углеводород или диалкиловый эфир, такой как толуол, ксилол или тетрагидрофуран. Органическим растворителем, используемым на стадии 3 для получения соединения F, может быть инертный органический растворитель, такой как толуол или ксилол, а кислотой, используемой на стадии 3, может быть минеральная кислота, такая как концентрированная HCl. Основанием, используемым на стадии 4 для получения соединения G, может быть гидроксид щелочного металла, такой как гидроксид натрия или гидроксид калия. Повышенная температура на стадии 4 может представлять собой любую температуру выше 25°C, предпочтительно, примерно 90-130°C. В качестве сильной кислоты, используемой на стадии 6 для получения соединения H, может служить серная кислота. Кислотой, используемой для получения соединения A на стадии 8, может быть минеральная кислота, такая как концентрированная HCl.

Соединения A по изобретению могут быть использованы для получения гербицидных соединений (K) сульфамоилмочевины путем использования способа по настоящему изобретению для получения соединения формулы A и превращения этих соединений формулы A в соответствующие О-(аминофенил)-циклогексилкетоны (J).

дегидрогалогенированием с последующим превращением указанных фенилкетонов в целевые гербицидные продукты сульфамоил мочевины, предпочтительно избирательную по отношению к зерновым культурам гербицидную сульфамоилмочевину, -1-{[O-(циклогексилкарбонил)фенил]сульфамоил}-3-(4,6-диметокси-2-пирамидинил)мочевину. Превращение производных фенилкетона в сульфамоилмочевинные гербициды может быть осуществлено известными способами.

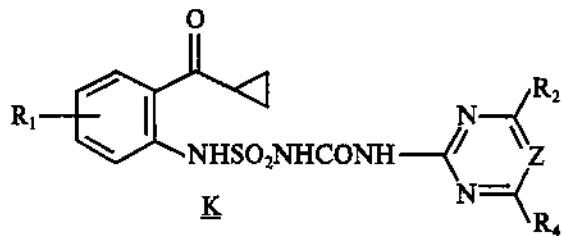
Получение соединения К показано на схеме I технологического процесса.

Схема I технологического процесса



Т.о. способом по настоящему изобретению соединение формулы А получают так, как описано выше, и обычными методами дегидрогалогенирования преобразуют в О-

(аминофенил)циклогексилкетон формулы J, который в свою очередь может быть подвергнут взаимодействию с 2-аминоарилом формулы L и хлорсульфонилизоцианатом в присутствии триэтиламина и растворителя с получением целевой гербицидной сульфамоилмочевины формулы K:



где, Z представляет N или CR₃;

R₂ представляет водород, галоген, C₁-C₄ алкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой галоген или C₁-C₃ алcoxси,

C₁-C₄ алcoxси, необязательно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой галоген или C₁-C₃ алcoxси,

C₁-C₄ алкилтио, необязательно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой галоген или C₁-C₃ алcoxси,

C₁-C₄ алкилсульфинил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой галоген или C₁-C₃ алcoxси,

C₁-C₄ алкилсульфонил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой галоген или C₁-C₃ алcoxси или

C₁-C₄ алкиламино или ди (C₁-C₄ алкил) амино, где каждый алкил является необязательно замещенным одной или несколькими группами, представляющими собой галоген или C₁-C₃ алcoxси;

R₃ представляет водород или галоген; и

R₄ представляет водород, C₁-C₄ алкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой галоген или C₁-C₃ алcoxси,

C₁-C₄ алcoxси, необязательно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой галоген или C₁-C₃ алcoxси,

C₁-C₄ алкилтио, необязательно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой галоген или C₁-C₃ алcoxси,

C₁-C₄ алкилсульфинил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой галоген или C₁-C₃ алcoxси,

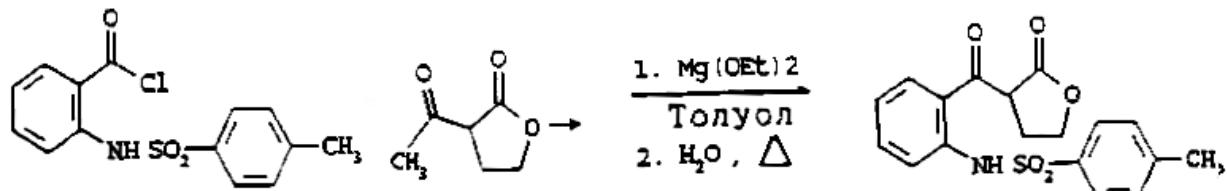
C₁-C₄ алкилсульфонил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой галоген или C₁-C₃ алcoxси, или

C₁-C₄ алкиламино или ди (C₁-C₄ алкил) амино, причем каждая алкильная группа является необязательно замещенной одной или несколькими группами, представляющими собой галоген или C₁-C₃ алcoxси

Далее изобретение проиллюстрировано примерами, которые не следует рассматривать как ограничивающие изобретение. Термины ЯМР и МС означают спектроскопию магнитного резонанса на ядрах протона и масс-спектрометрию соответственно.

Пример 1

Получение 2'-(тетрагидро-2-оксо-3-фуроил)-п-толуолсульфонанилида

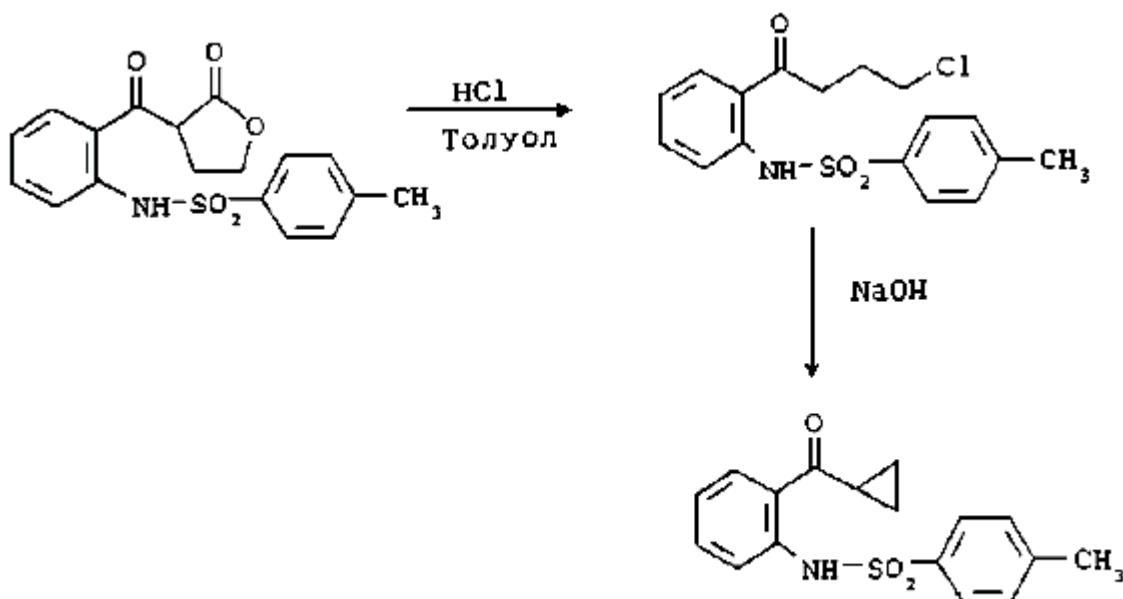


К смеси 40 мл толуола и 2.03 г (178 ммоль) этоксида (этилата) магния в колбе под

азотом при 5-10°C добавляют 4.6 г (36 ммоль) 2-ацетилбутиrolактона в течение 2 минут. Полученную суспензию перемешивают 10 минут при 5-10°C и еще примерно 1.5 часа при 20°C. Реакционную смесь обрабатывают раствором 10.0 г (32 ммоль) N-п-толилсульфонилантраноил-хлорида в 20 мл толуола, перемешивают несколько часов при температуре окружающей среды и примерно 2 часа при 45-50°C. Добавляют воду (120 мл) и серую суспензию перемешивают в течение примерно 4 часов при 65-70°C. Концентрированной серной кислотой доводят pH до 1. Разделяют фазы и органический слой фильтруют с получением 7.6 г 2'-(тетрагидро-2-оксо-3-фуроил)-п-толуолсульфонанилида. Остальной продукт извлекают из фильтрата органического слоя путем концентрирования в вакууме, в результате которого получают еще 2.1 г продукта с общим (суммарным) выходом 83 % (т.пл. 138-141°C). Продукт идентифицируют методами ЯМР- и МС-анализов.

Пример 2

Получение 2'-(циклогексилкарбонил)-п-толуолсульфонанилида

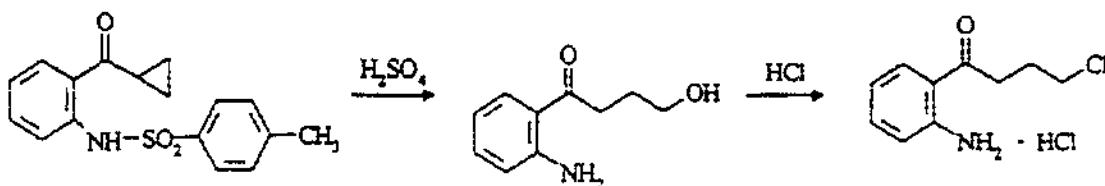


Двухфазную суспензионную смесь 3.56 г (1.0 ммоль) продукта из примера 1, 25 мл толуола и 20 мл 37 % HCl нагревают с обратным холодильником в течение примерно 12 часов, охлаждают и полученную суспензию фильтруют с получением 1.98 г 4-хлор-1-(2-N-тозиламинофенил)-1-бутанона. Разделяют фазы фильтрата и водную фазу экстрагируют толуолом. Органические фазы объединяют и концентрируют в вакууме с получением остального продукта-4-хлор-1-(2-N-тозиламинофенил)-1-бутанона (1.15 г) при общем выходе 90 % (т.пл. 108-113°C). Продукт идентифицируют методами ЯМР- и МС-анализов.

В раствор 1.62 г (4.6 ммоль) 4-хлор-1-(2-N-тозиламинофенил)-1-бутанона в 10 мл толуола загружают 17.3 г (28.7 ммоль) 6.6 %-ного раствора гидроксида натрия. Полученную двухфазную смесь нагревают с обратным холодильником в течение примерно 1 часа, охлаждают и доводят до pH 1 посредством концентрированной серной кислоты. Органический слой отделяют и концентрируют в вакууме с получением 1.50 г 2'-(циклогексилкарбонил)-п-толуолсульфонанилида при 100 %-ном выходе (т.пл. 92-100°C). Продукт идентифицируют методами ЯМР- и МС- анализов.

Пример 3

Получение 1-(О-аминофенил)-4-хлор- 1-бутанонгидрохлорида

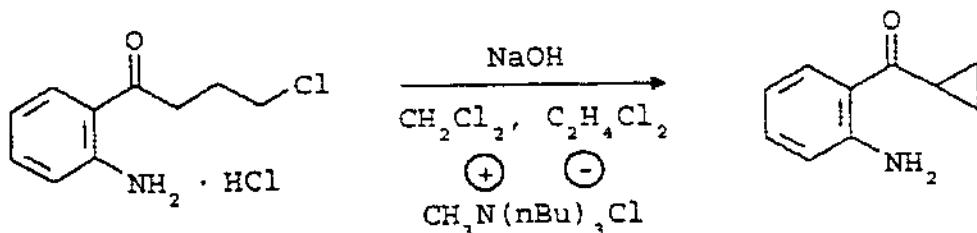


Продукт примера 2 (1.5 г, 4.7 ммоль) обрабатывают 96 % серной кислотой и нагревают до 90°C в течение 15 минут. Раствор охлаждают, доводят pH до 9 посредством гидроксида аммония и экстрагируют метиленхлоридом. Объединенные экстракты концентрируют в вакууме с получением 1-(О-аминофенил)-4-гидрокси-1-бутанона (выход 80 %, т.пл. 58-61°C). Продукт идентифицируют методами ЯМР- и МС-анализов.

Смесь 9.3 г (5.1 ммоль) 1-(О-аминофенил)-4-гидрокси-1-бутанона, 26 мл воды и 90 мл 37 % HCl нагревают с обратным холодильником в течение примерно 6.5 часов, охлаждают и фильтруют с получением 8.0 г гидрохлорида 1-(О-аминофенил)-4-хлор-1-бутанона. Экстрагирование водного маточного раствора метиленхлоридом дает еще 1.10 г указанного в заголовке продукта с общим выходом 73 % (т.пл. 142-145°C). Продукт идентифицируют методами ЯМР- и МС-анализов.

Пример 4

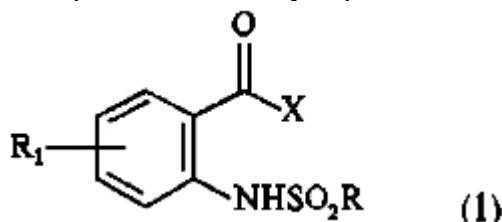
Получение О-аминофенилциклогексилкетона



Раствор 0.30 г (1.3 ммоль) гидрохлорида 1-(О-аминофенил)-4-хлор-1-бутанона в 3 мл метиленхлорида и 3 мл эти-лендихлорида обрабатывают 1.2 г (3 ммоль) 10 %-ного раствора гидроксида натрия и 0.05 г (0.2 ммоль) 75 % водного раствора метилтрибутиламмонийхлорида и нагревают до 50°C в течение примерно 5 часов. После охлаждения до комнатной температуры разделяют фазы. Водный слой экстрагируют метиленхлоридом. Объединенные органические экстракты промывают водой и концентрируют в вакууме с получением 0.14 г (выход 70 %) О-аминофенилциклогексилкетона (т.пл. 46-48°C). Продукт идентифицируют методами ЯМР- и МС-анализов.

Формула изобретения

1. Производные О-сульфонил-аминофенилкетона формулы:

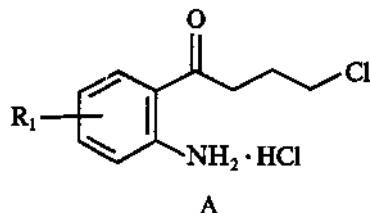


где R представляет неразветвленный или разветвленный C₁-C₆ алкил или фенил, возможно замещенный C₁-C₃ алкилом, C₁-C₃ алкокси, хлором или бромом; R₁ представляет водород, циано, нитро, галоген, формил, C₁-C₄ алкил, возможно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой: галоген, C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ алкилтио, C₁-C₃ алкилсульфинил или C₁-C₃ алкилсульфонил,

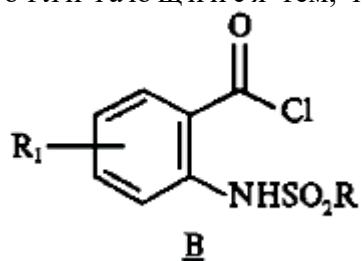
C_1 - C_4 алcoxси, возможно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой: галоген, C_1 - C_3 алcoxси, C_1 - C_3 алкилтио, C_1 - C_3 алкилсульфинил или C_1 - C_3 алкилсульфонил, C_1 - C_4 алкилтио, возможно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой: галоген, C_1 - C_3 алcoxси, C_1 - C_3 алкилтио, C_1 - C_3 алкилсульфинил или C_1 - C_3 алкилсульфонил, C_1 - C_4 алкилсульфинил, возможно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой: галоген, C_1 - C_3 алcoxси, C_1 - C_3 алкилтио, C_1 - C_3 алкилсульфинил или C_1 - C_3 алкилсульфонил, C_1 - C_4 алкилсульфонил, возможно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой: галоген, C_1 - C_3 алcoxси, C_1 - C_3 алкилтио, C_1 - C_3 алкилсульфинил или C_1 - C_3 алкилсульфонил, C_1 - C_4 алкил карбонил, возможно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой: галоген, C_1 - C_3 алcoxси, C_1 - C_3 алкилтио, C_1 - C_3 алкилсульфинил или C_1 - C_3 алкилсульфонил, C_1 - C_4 алкоцикарбонил, возможно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой: галоген или C_1 - C_3 алcoxси, ди (C_1 - C_4 алкил) амино, возможно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой: галоген или C_1 - C_3 алcoxси, ди (C_1 - C_4 алкил) аминокарбонил, возможно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой: галоген или C_1 - C_3 алcoxси, ди (C_1 - C_4 алкил) аминосульфонил, возможно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой: галоген или C_1 - C_3 алcoxси, или гетероциклическое кольцо, имеющее 2-6 атомов углерода и 1-3 атома азота, кислорода или серы и являющееся возможно замещенным у атомов углерода одной или несколькими группами, представляющими собой галоген, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 галогеналкил; X представляет $-(CH_2)_3-Y$, циклопропил или тетрагидро-2-оксо-3-фуроил; и Y представляет хлор, бром или гидрокси; или его кислотно-аддитивную соль.

2. Соединение по п.1, в котором R_1 представляет водород.

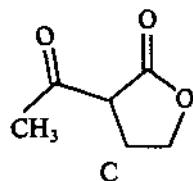
3. Способ получения О-амино-фенилкетона формулы А



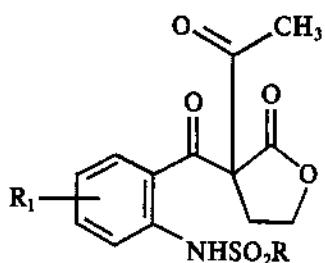
отличающийся тем, что включает взаимодействие соединения формулы В



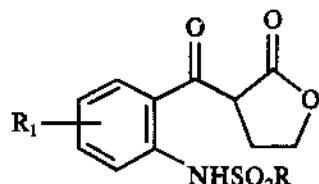
с соединением формулы С



в присутствии основания и органического растворителя с образованием смеси соединений формулы D и формулы Е

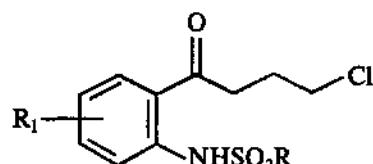


D



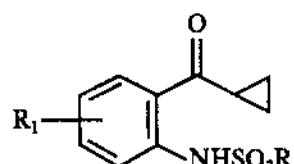
E

выделение соединения Е путем гидролиза или кристаллизации; взаимодействие соединения Е с концентрированной HCl в присутствии органического растворителя с образованием соединения формулы F



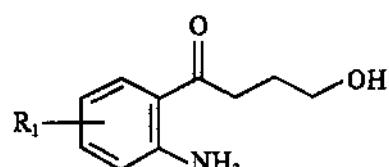
F

обработку соединения F водным раствором основания при повышенной температуре; выделение соединения формулы G



G

где в формулах Е - G радикалы R и R₁ - такие, как определено в п. 1; обработка соединения G сильной кислотой; выделение соединения формулы H



H

и взаимодействие соединения формулы H с HCl с образованием соединения формулы A.

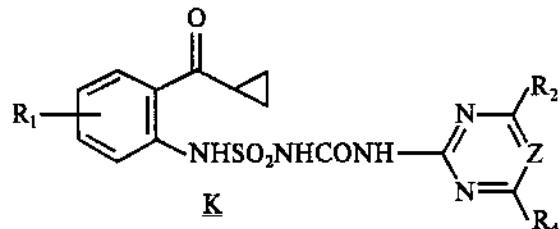
4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что основанием на стадии 1 является этилат магния, а органическим растворителем - толуол, органическим растворителем на стадии 3 является толуол, основанием на стадии 5 - NaOH; и сильной кислотой на стадии 6 – серная кислота.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что используют соединение формулы B, где R₁ представляет водород.

6. Способ по п. 4, отличающийся тем, что используют соединение формулы B, где R представляет п-толил или метил.

7. Способ по п. 5, отличающийся тем, что дополнительно осуществляют взаимодействие соединения формулы A с основанием с получением O-аминофенилциклогексилкетона.

8. Способ получения сульфамоил-мочевины формулы K, основанный на взаимодействии производных 2-амино- арила и O-аминофенилалкилкетона,



где Z представляет N или CR₃;

R₂ представляет водород, галоген, C₁C₄ алкил, возможно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой галоген или C₁-C₃ алcoxси, C₁-C₄ алcoxси, возможно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой галоген или C₁-C₃ алcoxси, C₁-C₄ алкилтио, возможно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой галоген или C₁-C₃ алcoxси, C₁-C₄ алкилсульфинил, возможно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой галоген или C₁-C₃ алcoxси, C₁-C₄ алкилсульфонил, возможно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой галоген или C₁-C₃ алcoxси, или C₁-C₄ алкиламино или ди (C₁-C₄ алкил) амино, где каждый алкил является, возможно, замещенным одной или несколькими группами, представляющими собой галоген или C₁-C₃ алcoxси;

R₃ представляет водород или галоген; и

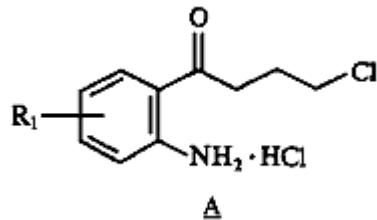
R₄ представляет водород, C₁-C₄ алкил, возможно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой галоген или C₁-C₃ алcoxси, C₁-C₄ алcoxси, возможно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой галоген или C₁-C₃ алcoxси,

C₁-C₄ алкилтио, возможно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой галоген или C₁-C₃ алcoxси,

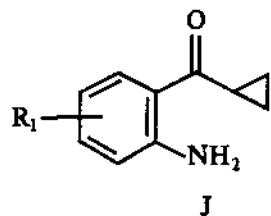
C₁-C₄ алкилсульфинил, возможно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой галоген или C₁-C₃ алcoxси,

C₁-C₄ алкилсульфонил, возможно замещенный одной или несколькими группами, представляющими собой галоген или C₁-C₃ алcoxси, или C₁-C₄ алкиламино или ди (C₁-C₄ алкил) амино, причем каждая алкильная группа является, возможно, замещенной одной или несколькими группами, представляющими собой галоген или C₁-C₃ алcoxси, отличающейся тем, что включает:

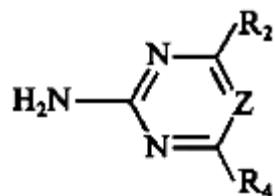
дегидрогалогенирование соединения формулы A



полученного способом по п. 4, с образованием O-(аминофенил)-циклогексилкетона формулы J



и взаимодействие указанного O-(аминофенил)-циклогексилкетона с 2-амино-арилом формулы L.



и хлорсульфонилизоцианатом в присутствии триэтиламина и растворителя с получением целевой сульфамоилмочевины формулы K.

9. Способ получения соединения формулы K по п. 8, отличающийся тем, что Z представляет CR₃; R₁ и R₃ каждый представляют водород и R₂ и R₄ каждый представляет метокси.

Составитель описания
Ответственный за выпуск

Солобаева Э.А.
Арипов С.К.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03