

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

206 706 B

(21) A bejelentés száma: 623/91
(22) A bejelentés napja: 1991. 02. 25.
(30) Elsőbbségi adatok:
484 960 1990. 02. 26. US

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 403/04

(40) A közzététel napja: 1992. 03. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 12. 28. SZKV 92/12

(72) Feltalálók:

Shankar, Ravi B., Midland, Michigan (US)
Pews, Garth R., Midland, Michigan (US)

(73) Szabadalmaz:

DowElanco, Indianapolis, Indiana (US)

(54)

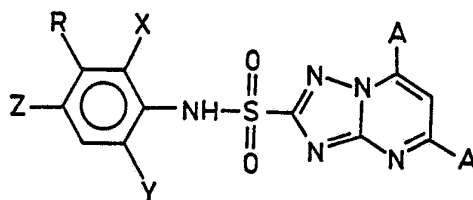
Eljárás 5,7-dihalogén-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin- 2-szulfonamid-származékok előállítására

(57) KIVONAT

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket a (VIII) általános képlet szemlélteti, ahol

A jelentése klór- vagy brómatom,
X jelentése hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom,
Y jelentése hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom,
R jelentése alkilcsoport,
Z jelentése hidrogén-, klór- vagy brómatom.

A vegyületeket (N-3-aril-amino)-szulfonil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-aminok, malonil-halogeniddel savas körülmények között végzett ciklizálásával állítják elő. A reakcióban malonil-halogenid helyett malonsavat és foszfor-oxi-halogenidet is alkalmazhatnak. A kapott 5,7-dihidroxi-származékok közvetlenül alakíthatók a megfelelő 5,7-dihalogén-származékokká.



(VIII)

A találmány tárgya eljárás 5,7-dihalogén-N-aril-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-szulfonamidok előállítására N-[3-(aril-amino-szulfonil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-aminok malonil-halogenidek segítségével végzett ciklizációja útján. Foszfór-oxi-halogenid adagolásával malonsav alkalmazható malonil-halogenidek helyett, és az 5,7-dihidrox-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-szulfonilid közvetlenül átalakítható a megfelelő 5,7-dihalogén analóggá.

Az (I) általános képletű helyettesített 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-szulfonamid-származékok értékes herbicidek, amelyek mezőgazdasági terményekben előforduló gyomok szelektív irtására alkalmazhatók. Az (I) általános képletű értékes herbicidek közül azokat, amelyekben A jelentése egyformán halogén, hidroxil- vagy alkoxicsoprot, a 4 818 273 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti. Ezeket a vegyületeket általában a megfelelő 5,7-dihidrox-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-szulfonamid-származékokból állítják elő. Így például a dihidrox-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-szulfonamid-származékok halogénezhetők a megfelelő 5,7-dihalogén-analóggá, amelyek azután alkoxidokkal reagáltatva a megfelelő 5,7-dialkoxi-származékokká alakíthatók, ahogyan ezt az A reakcióvázlat szemlélteti.

Az 5,7-dihidrox-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-szulfonamid-származékokat úgy állítják elő, hogy a (II) általános képletű N-[3-(aril-amino-szulfonil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-aminokat dialkil-malonátokkal nátrium-alkoxid jelenlétében, alkoholban ciklizálják, majd a (III) általános képletű trinátrium-sót savval kezelik, ahogyan ezt a B reakcióvázlat szemlélteti. Az eljárás hátrányai a következők:

1. a ciklizálási idő általában 24–48 óra;
2. az eljárásban a drága nátrium-alkoxid bázist háromszoros mólfölöslegben kell alkalmazni;
3. a (III) általános képletű trinátrium-só intermediérből megsavanyítás hatására kb. 5–25% (V) általános képletű melléktermék képződik, ami a (IV) általános képletű termék izolálása során veszteséget okoz;
4. a semlegesítéskor háromszoros mólfölöslegben kell savat alkalmazni, ami jelentős mennyiségű szennyező sóoldat képződésével jár.

Tekintettel az (I) általános képletű szulfonamidok értékes herbicid tulajdonságaira, szükség van egy olyan eljárásra az N-5,7-dihidrox-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-szulfonamidok előállításához, amely kiküszöböli a szükségtelen veszteségek képződését. Szükség van továbbá egy olyan eljárásra, ahol nincs szükség nátrium-alkoxidra, nem képződik nagy mennyiségű szennyező sóoldat, és nincs szükség hosszú reakcióidőre.

A találmány tárgya tehát eljárás (VIII) általános képletű N-5,7-dihalogén-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-szulfonamidok előállítására, ahol

- A jelentése klór- vagy brómatom,
 X jelentése hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom,
 Y jelentése hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom,
 R jelentése 1–4szénatomos alkilcsoport,
 Z jelentése hidrogén-, klór- vagy brómatom.

A találmány értelmében a (VII) általános képletű N-[3-(aril-amino-szulfonil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-ami-

nokat, ahol X, Y, R és Z jelentése a fenti, savas körülmények között, poláris, aprotikus oldószerben malonil-halogeniddel reagáltatjuk.

- A reakcióban a malonil-halogenid helyett alkalmazhatunk foszfór-oxi-halogenidet és malonsavat, és az 5,7-dihidrox-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-szulfonilidok közvetlenül a megfelelő 5,7-dihalogén-analóggá alakíthatók. Eljárhatunk úgy is, hogy a ciklizálási reakcióelegyet foszfór-oxi-halogeniddel kezelve alakítjuk ki az 5,7-dihalogén-származékokat.

- A találmány szerinti eljárás előnye, hogy az 5,7-dihidrox-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-szulfonilidok egy lépéses reakcióban, bázis alkalmazása nélkül állíthatók elő. A megsavanyítási lépés kihagyásával a kitermelési veszteségek nagy mértékben csökkenthetők. A szennyező sóoldat képződését szintén kiküszöböltük. És végül az utólagos halogénezési lépés kombinálható a ciklizálási lépéssel, és így egyszerűsíthető a teljes eljárás a megfelelő 5,7-dihalogén-származékok előállítására.

Ahol a halogéncsoport egyes képviselőit nem soroljuk föl, az általános „halogén”, „halogenid”, „halo” és „hal” kifejezés a klór- és brómatomot jelenti.

- A malonil-halogenidek kereskedelemben kapható kiindulási anyagok. Mivel olcsóbb és könnyebben hozzáférhető, inkább a malonil-kloridot alkalmaztuk, mint a bromidot. A malonil-halogenidet az alkalmazás előtt előnyösen frissen desztilláltuk.

- Az N-[3-(aril-amino-szulfonil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-aminok ismertek a 4 734 123 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból. Ezekben a kiindulási anyagokban X és Y jelentése előnyösen hidrogén-, fluor- vagy klóratom; Z jelentése előnyösen hidrogén- vagy brómatom, R jelentése előnyösen metil-, etil-, metoxi- vagy etoxi-, legelőnyösebben metilcsoport.

- A ciklizálási reakcióban N-[3-(aril-amino-szulfonil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-amint malonil-halogeniddel kondenzálunk. Elméletileg minden reagensből egy ekvivalens szükséges, a gyakorlatban azonban előnyös, ha a malonil-halogenidet enyhe fölöslegben alkalmazzuk. Általában 1,0–2,0 ekvivalens, előnyösen 1,0–1,2 ekvivalens malonil-halogenidet alkalmazunk.

- A reakció végrehajtásának „savas körülményei” kifejezés alatt olyan körülményeket értünk, amikor nem képződik olyan só, amelyben az anionos komponens a termék képviseli. A technika állása szerinti bázikus kondenzáció során a (III) általános képletű trinátrium-só képződik intermediéreként, amelyet egy savval semlegesíteni kell. A találmány szerinti eljárással elkerüljük az ilyen sók intermediéreként való képződését. Mivel az eljárásban melléktermékként hidrogén-halogenid képződik, a reakciókörülmények eleve savasak. Előnyös, ha a reakció során képződött sav jelenlétében dolgozunk.

- A ciklizálási reakciót előnyösen vízmentes, poláris, aprotikus, a reakció körülményei között inert oldószer jelenlétében hajtjuk végre. Előnyös oldószerek például, nemkorlátozó jelleggel, az alkil-nitrilek, mint például az acetonitril vagy butonitril, az éterek, mint például

a tetrahydrofurán vagy a dioxán, a karbonsav-észterek, mint például az etil-acetát. Az oldószereket előnyösen frissen desztilláljuk, és az alkalmazás előtt szárítjuk.

A malonil-halogeniddel végzett ciklizálási reakciót általában szobahőmérséklet és 100 °C, előnyösen szobahőmérséklet és 50 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A ciklizálást adott esetben inert atmoszférában, mint például nitrogén- vagy argon-atmoszférában végezzük. A reakció végezhető atmoszferikus nyomáson, előnyösen azonban enyhe nitrogéntúlnyomás alatt, 130,8 kPa túlnyomás alatt végezzük, ami lehetővé teszi a nemkívánatos légnedvesség kizárását.

Előnyösen úgy járunk el, hogy a N-[3-(aril-amino-szulfonil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-amint vízmentes, poláros, aprotikus oldószerben feloldjuk, és egy ekvivalens frissen desztillált malonil-halogeniddel keverjük. A reakció befejezése után, ami általában 8–24 óra, az 5,7-dihidroxil-származék szokásos módszerekkel, például szűréssel, extrahálással vagy átkristályosítással kinyerhető.

Adott esetben a malonil-halogenid malonsavval és a megfelelő foszfor-oxi-halogeniddel helyettesíthető. Egy ekvivalens malonsavra számítva legalább két ekvivalens foszfor-oxi-halogenid szükséges. Gyakran előnyös, ha a foszfor-oxi-halogenidet nagy fölöslegben alkalmazzuk. Nagy fölösleg alatt 2–10 ekvivalenst és a szükséges sztöchiometrikusát jóval meghaladó mennyiséget értünk. Ha a foszfor-oxi-halogenidet nagy fölöslegben alkalmazzuk, a poláros, aprotikus szerves oldószert elhagyhatjuk, mivel a foszfor-oxi-halogenid helyettesíti. A malonil-halogenid helyett malonsavat és foszfor-oxi-halogenidet alkalmazunk, a reakciót előnyösen 70 és 90 °C között végezzük.

Ha az előállítani kívánt vegyületek 5,7-dihalogén-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-szulfonilidek, az 5,7-dihidroxil-származékokat szükséges mennyiségű foszfor-oxi-halogeniddel reagáltatjuk, hogy a hidroxil-csoportokat halogeniddé alakítsuk. A kicserélendő hidroxilcsoportokra számítva egy ekvivalens foszfor-oxi-halogenid szükséges. Így az 5,7-dihidroxil-származékok megfelelő 5,7-dihalogén-származékká történő alakításához legalább két ekvivalens foszfor-oxi-halogenid szükséges. Gyakran előnyösebb, ha a foszfor-oxi-halogenidet nagy fölöslegben alkalmazzuk, amely a ciklizálás előtt a malonil-halogeniddel együtt, vagy a ciklizálás után adagolható a reakcióelegyhez.

A találmány szerinti eljárás legelőnyösebb kiviteli módjában az 5,7-dihalogén-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-szulfonilideket közvetlenül az N-[3-(aril-amino-szulfonil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-aminokból állítjuk elő úgy, hogy a ciklizálási és halogénezési reakciót egymás után végezzük, legalább egy ekvivalens malonsavat és legalább négy ekvivalens foszfor-oxi-halogenidet adagolunk egyszerre. Mindkét reagensből gyakran sztöchiometrikus fölösleget alkalmazhatunk. A reakciót előnyösen 70 és 100 °C között végezzük.

Néhány esetben előnyös, ha tercier-aminokat, mint például dimetil-anilint adagolunk a reakcióhoz katalizátorként. Az olyan esetekben, ahol a katalizátor alkal-

mazása előnyös, a tercier amint a kiindulási N-[3-(aril-amino-szulfonil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-aminra számítva 0,1–40 mól% mennyiségben, előnyösen 1–20 mól% mennyiségben alkalmazzuk.

Egy tipikus reakcióban a N-[3-(aril-amino-szulfonil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-amint, egy ekvivalens malonsavat és nagyfölöslegű foszfor-oxi-halogenidet keverés közben hevítünk. Miután a reakció befejeződött, az 5,7-dihalogén-származék szokásos módszerekkel kinyerhető. Például úgy járhatunk el, hogy a reakcióelegyet lehűtjük, vízzel óvatosan hígítjuk, és a terméket szűréssel, extrahálással vagy hasonló módon elkülönítjük.

A találmány szerinti eljárást a következő példákkal szemléltetjük a korlátozás szándéka nélkül.

1. példa

5,7-Dihidroxil-N-(2,6-diklór-3-metil-fenil)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-szulfonamid előállítás (1. reakcióvázlat)

2,52 g (0,0078 mól) [N-3-(2,6-diklór-3-metil-fenil)-amino]-szulfonil-1H-1,2,4-triazol-5-il-amin 100 ml vízmentes acetonitrillel készült oldatához keverés közben, nitrogén-atmoszférában hozzáadunk 1,5 g (0,01 mól) frissen desztillált malonil-kloridot. Az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át (14 óra) keverjük, majd a képződött sárga csapadékot leszűrjük, és megszáritjuk. Op.: 280–282 °C (bomlik).

A szűrletet, mely további terméket tartalmaz, szárazra pároljuk. A termék mennyisége összesen 2,58 g (85%).

2. példa

5,7-Diklór-N-(4-bróm-3-metil-fenil)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-szulfonamid előállítás (2. reakcióvázlat)

Egy háromnyakú, keverővel és visszafolyatós hűtővel ellátott lombikba bemérünk 6,62 g (0,02 mól) [N-3-(4-bróm-3-metil-fenil)-amino]-szulfonil-1H-1,2,4-triazol-5-il-amin, 2,08 g (0,02 mól) malonsavat és 20 ml (0,21 mól) foszfor-oxi-kloridot. Az elegyet 24 óra hosszat 90 °C-on, olajfürdőn történő hevítés közben keverjük. Ezután az elegyet lehűtjük, és jeges vízbe öntjük. A kapott szilárd terméket leszűrjük, megszáritjuk, így 8,4 g (96%) világosbarna szilárd terméket kapunk, amelynek tisztasága kb. 85–88%. Körülbelül 7 g terméket 50 ml forró O-diklór-benzolban szuszpendálunk, és a maradék szilárd anyagot leszűrjük. Hűtés hatására a szűrletből 5,2 g terméket kapunk narancsszínű szilárd anyag formájában. Op.: 232–234 °C (bomlik).

3. példa

5,7-Diklór-N-(2,6-diklór-3-metil-fenil)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-szulfonamid előállítás (3. reakcióvázlat)

6,44 g (0,02 mól) [N-3-(2,6-diklór-3-metil-fenil)-amino]-szulfonil-1H-1,2,4-triazol-5-il-amin 100 ml vízmentes acetonitrillel készült oldatához keverés közben hozzáadunk 2,82 g (0,02 mól) frissen desztillált

malonil-kloridot. Az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük, ekkor kevés kiindulási anyag még van az elegyen. További 0,56 g malonil-kloridot adagolunk, és a keverést további 4 óra hosszat folytatjuk. A reakcióelegyet ezután szárazra pároljuk, és a maradékot 122 g (0,8 mól) foszfor-oxi-kloriddal elegyítjük, és 9 óra hosszat 90 °C-on hevítjük. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot jeges vízbe öntjük. A kapott csapadékot leszűrjük, megszáritjuk, így 8,35 g 75% tisztaságú terméket kapunk (73%). O-xiloból átkristályosítva sárga terméket kapunk, Op.: 272–273 °C; IR (KBr): ν 1597, 1501, 1400, 1304, 1174 cm^{-1} ; ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 11,16 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,4 (dd, 2H), 2,3 (s, 3H), ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 165,80, 157,10, 154,43, 141,88, 136,67, 136,49, 133,36, 131,73, 130,78, 128,21, 114,51, 20,49.

4. példa

5,7-Diklór-N-(3-metil-fenil)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-szulfonamid előállítása (4. reakcióvázlat)

19,9 g (0,075 mól) [N-3-(3-metil-fenil)-amino]-szulfonil-1H-1,2,4-triazol-5-il-amin, 7,9 g (0,075 mól) malonsav és 115 g foszfor-oxi-klorid elegyét 15 óra hosszat 60 és 70 °C közötti hőmérsékleten keverjük. HPLC-elemzés a kívánt termék 55%-os konverzióját mutatja. További 0,5 g malonsavat, 20 g foszfor-oxi-kloridot, és katalizátorként 0,5 g dimetil-anilint adagolunk, és a keverést és melegítést addig folytatjuk, amíg a reakció teljessé nem válik. 50 ml o-xilolt adagolunk, és csökkentett nyomáson, 70–80 °C-on 115 g foszfor-oxi-kloridot ledesztillálunk. Lehűtés után a kívánt terméket az o-xiloból 70%-os kitermeléssel kinyerjük. Op.: 236–240 °C (boml., o-diklór-benzolból átkristályosítva, narancsszínű termék); IR (KBr): ν 1600, 1503, 1161 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 164,74, 157,1, 154,54, 141,94, 138,85, 136,90, 129,16, 125,73, 121,74, 118,32, 114,52, 21,42.

5. példa

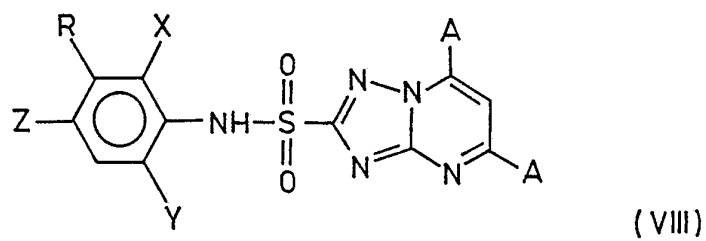
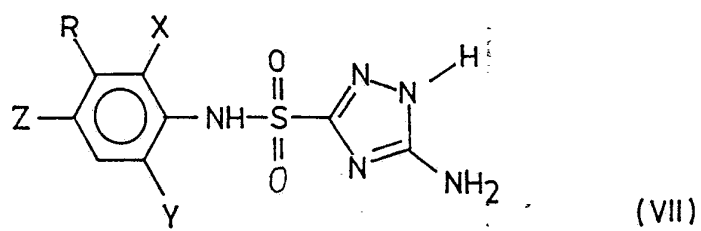
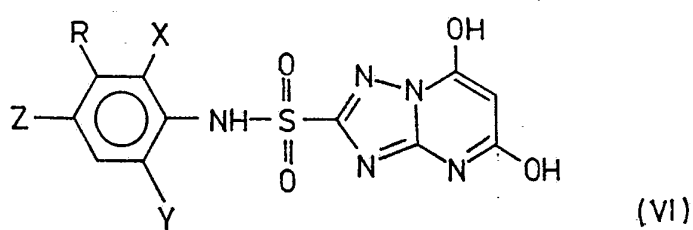
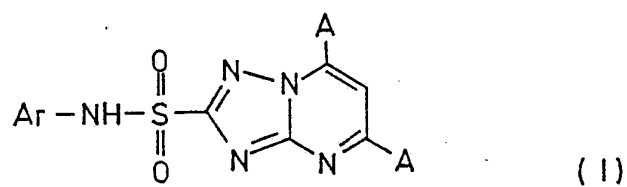
5,7-Diklór-N-(2,6-diklór-3-metil-fenil)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-szulfonamid előállítása (5. reakcióvázlat)

6,44 g (0,02 mól) [N-3-(2,6-diklór-3-metil-fenil)-amino]szulfonil-1H-1,2,4-triazol-5-il-amin, 2,1 g (0,02 mól) malonsav és 122 g (0,8 mól) foszfor-oxi-klorid elegyét 24 óra hosszat 90 °C-on keverjük. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot jeges vízbe öntjük. A kép-

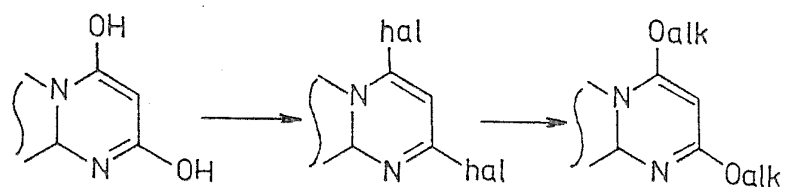
zódott csapadékot leszűrjük, megszáritjuk, így 7,85 g 88%-os tisztaságú terméket kapunk (81%). Olvadáspontja, IR és NMR-spektruma megegyezik a 3. példa termékének hasonló adataival.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

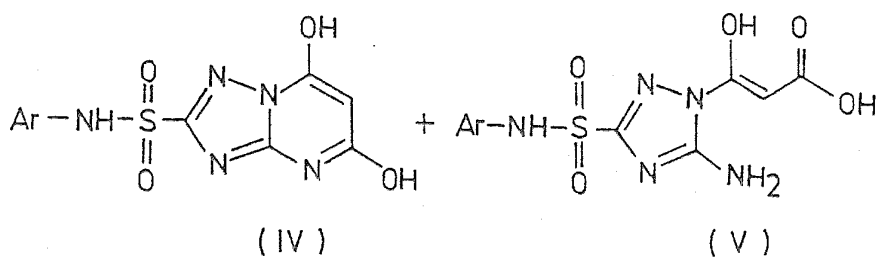
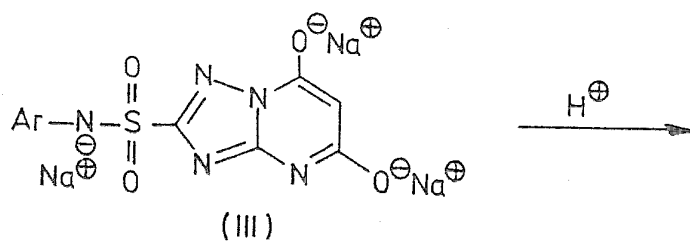
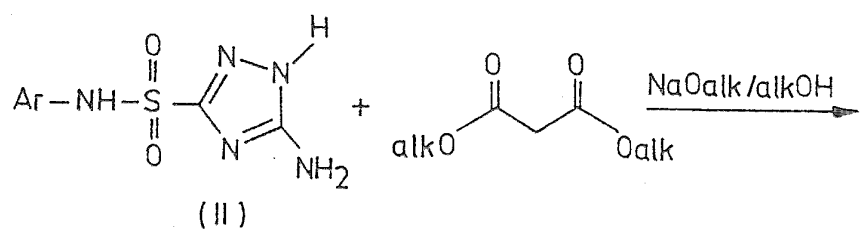
1. Eljárás (VIII) általános képletű N-aril-5,7-diha-
- 10 logén-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-szulfonamid előállítására ahol
 - A jelentése klór- vagy brómatom,
 - X jelentése hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom,
 - Y jelentése hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom,
 - 15 R jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,
 - Z jelentése hidrogén-, klór- vagy brómatom, *azzal jellemezve*, hogy
 - a) egy (VII) általános képletű (N-3-aril-amino)-szulfonil-1H-1,2,4-triazol-5-il-amint, ahol X, Y, R és Z
 - 20 jelentése a fenti, savas körülmények között poláris, aprotikus oldószerben malonil-halogeniddal, majd foszfor-halogeniddal reagáltatunk, vagy
 - b) egy (VII) általános képletű (N-3-aril-amino)-szulfonil-1H-1,2,4-triazol-5-il-amint, ahol X, Y, R és Z
 - 25 jelentése a fenti, legalább egy ekvivalens malonsavval és legalább 4 ekvivalens foszfor-oxi-halogeniddal reagáltatunk savas körülmények között.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (VIII) általános képletű vegyületek előállítására, ahol X és Y
- 30 jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom, Z jelentése hidrogén- vagy brómatom és R jelentése metilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy poláris, aprotikus oldószerként alkil-nitrilt, étert vagy karbonsav-észtert alkalmazunk.
- 35 4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót szobahőmérséklet és 100 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.
- 40 5. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (VIII) általános képletű vegyületek előállítására, ahol A jelentése klóratom, *azzal jellemezve*, hogy foszfor-oxi-halogenidként foszfor-oxi-kloridot alkalmazunk.
- 45 6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a foszfor-oxi-kloridot főlegesen mennyiségben alkalmazva oldószerként használjuk.
7. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót 70 és 100 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.
- 50



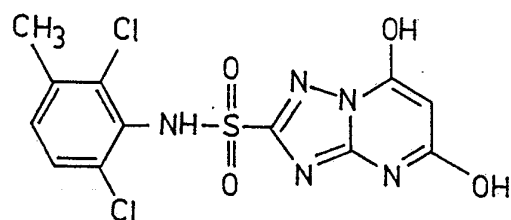
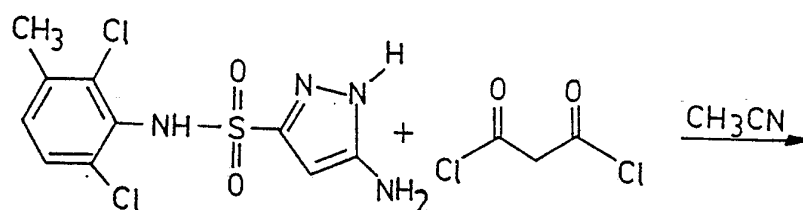
A) reakcióvázlat



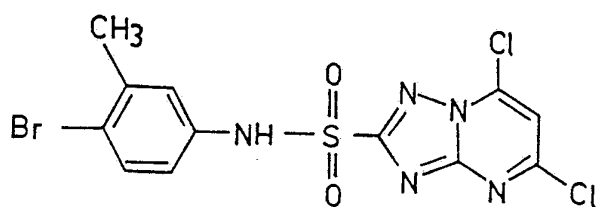
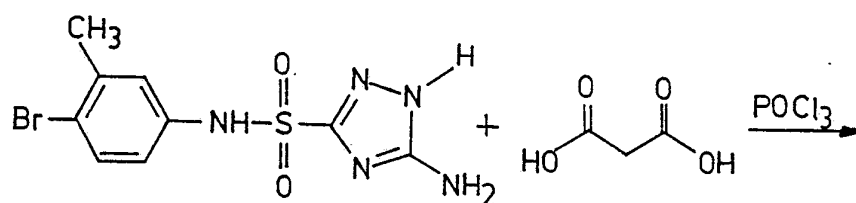
B) reakcióvázlat



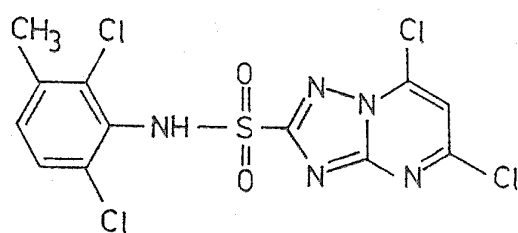
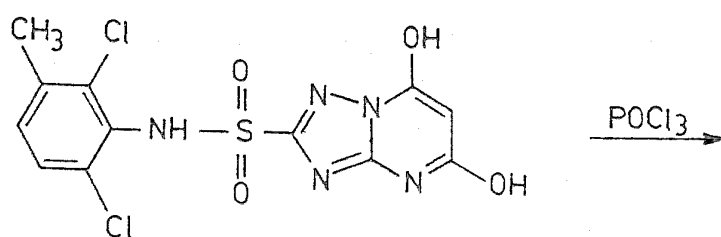
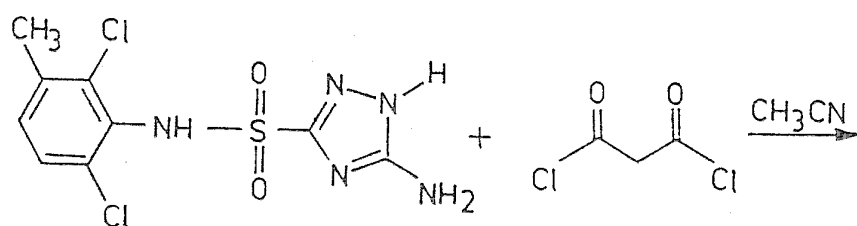
1. reakcióvázlat



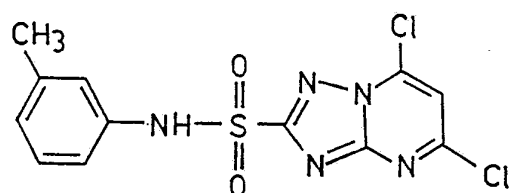
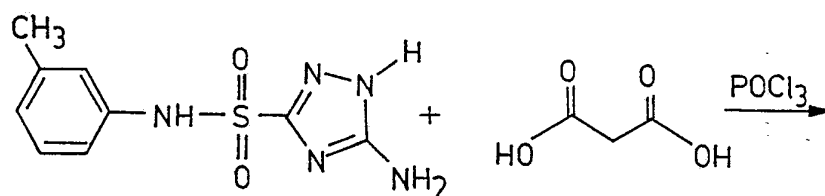
2. reakcióvázlat



3. reakcióvázlat



4. reakcióvázlat



5. reakcióvázlat

