



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

217 447 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 93 02151
(22) A bejelentés napja: 1992. 01. 23.
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
07/650,337 1991. 02. 04. US
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 92/00606
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 92/13834

(51) Int. Cl.⁷

C 07 C 323/22
C 07 C 317/24
C 07 C 319/20

(40) A közzététel napja: 1994. 03. 28.
(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2000. 01. 28.

(72) Feltaláló:
Brown, Richard W., Richmond, Kalifornia (US)

(73) Szabadalmaz:
ZENECA Ltd., London (GB)

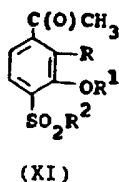
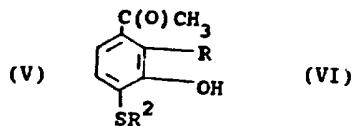
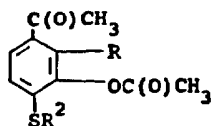
(74) Képviselő:
Gödölle, Kékes, Mészáros & Szabó Szabadalmi
és Védjegy Iroda, Budapest

(54) Di- (vagy tri)szubsztituált acetofenonszármazékok és eljárás előállításukra

KIVONAT

A találmány ismert, 2-benzoil-ciklohexán-1,3-dion-származék herbicid hatóanyagok (V), (VI) és (XI) általános képletű intermedierjeire és az (V) általános képletű vegyületek előállítására vonatkozik, ahol a képletekben R jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1–2 szénatomos alkilcsoport,

R¹ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos halogénezett alkilcsoport,
–CH₂–CH₂–O–CH₃, –CH₂–CH₂–O–C₂H₅,
–CH₂–CH₂–S–CH₃ vagy –CH₂–CH₂–S–C₂H₅
csoport, és
R² jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport.



HU 217 447 B

A találmány tárgya di-(vagy tri)szubsztituált acetofenonszármazékok és eljárás előállításukra.

2-(2',3',4'-trisubsztituált benzoil)-1,3-ciklohexán-dion herbicideket ismertetnek az US 4.780.127 és 4.816.066 lajstromszámú szabadalmi leírásban, valamint a WO 90/05 712 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben.

Az említett herbicid hatású vegyületek az (I) általános képletnek felelnek meg, ahol

R jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1–2 szénatomos alkilcsoport,

R⁷–R¹² jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R⁷, R⁸, R¹¹ és R¹² jelentése metilcsoport, és R⁹ és R¹⁰ jelentése együttesen a kapcsolódó szénatommal karbonilcsoport,

R¹ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos halogénezett alkilcsoport, –CH₂–CH₂–O–CH₃-csoport, –CH₂–CH₂–O–C₂H₅-csoport, –CH₂–CH₂–S–CH₃-csoport vagy –CH₂–CH₂–S–C₂H₅-csoport,

R² jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, és n értéke 0 vagy 2.

Ezek a herbicidek a (II) általános képletű dion – ahol R⁷–R¹² jelentése a fenti – és 1 mol (III) általános képletű di-(vagy tri)szubsztituált benzoil-klorid reakciójával – ahol n, R, R¹ és R² jelentése a fenti – állíthatók elő.

A találmány tárgya eljárás 2-(hidrogén, halogén vagy 1–2 szénatomos alkil)-3-(hidroxi, 1–4 szénatomos alkoxi, 1–4 szénatomos halogén-alkoxi, –O–CH₂–CH₂–O–CH₃, –O–CH₂–CH₂–O–C₂H₅, –O–CH₂–CH₂–S–CH₃ vagy –O–CH₂–CH₂–S–C₂H₅)-4-(alkil-tio vagy alkil-szulfonil)-acetofenon vegyületek előállítására az 1–5. reakcióegyenleteken bemutatott reakciólépésekkel.

Az 1. reakcióban szereplő reagensek képletében R jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1–2 szénatomos alkilcsoport, R² jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport és X jelentése halogénatom.

A 2. reakcióban szereplő reagensek képletében R jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1–2 szénatomos alkilcsoport és R² jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport.

A 3. reakcióban szereplő reagensek képletében R jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1–2 szénatomos alkilcsoport, R¹ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos halogénezett alkilcsoport, –CH₂–CH₂–O–CH₃-, –CH₂–CH₂–O–C₂H₅-, –CH₂–CH₂–S–CH₃- vagy –CH₂–CH₂–S–C₂H₅-csoport és R² jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport.

A 4. és 5. reakcióban szereplő reagensek képletében R, R¹ és R² a 3. reakcióval kapcsolatban megadott jelentésű.

Eljárhatunk oly módon is, hogy az acetyl- és alkil-tio-csoportokat a 4. a) és 4. b) reakcióegyenleteken bemutatott módon egymást követően oxidáljuk, a képletben R, R¹ és R² jelentése megegyezik a 3. reakcióval kapcsolatban megadottakkal, vagy

az alkil-tio-csoportot és az acetyl-csoportot oxidáljuk a 4. c) és 4. d) reakcióegyenleteken bemutatott sorrend-

ben, ahol a képletben R, R¹ és R² jelentése megegyezik a 3. reakcióval kapcsolatban megadottakkal.

A találmány tárgyát képezik az 1. reakcióban keletkező 3-acetoxi-acetofenon-származékok is. Ezek a di-(vagy tri)szubsztituált acetofenonvegyületek az (V) általános képletnek felelnek meg, ahol R jelentése hidrogénatom, halogénatom, előnyösen klóratom, vagy 1–2 szénatomos alkil-, előnyösen metilcsoport, a legelőnyösebb esetben klóratom, és R² jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metil- vagy etilcsoport, a legelőnyösebben etilcsoport. Trisubsztituált acetofenon-származékokat a GB 1.544.872 és az US 4.327.224 számú szabadalmi leírásban ismertetnek. Ezek a vegyületek azonban az acetoxicsoporthoz képest p-helyzetben és az alkil-tio-csoportot m-helyzetben tartalmazzák.

A találmány további tárgyát képezik a 2. reakcióban keletkező 3-hidroxi-acetofenon-származékok. Ezek a vegyületek a (VI) általános képletnek felelnek meg, ahol R jelentése hidrogénatom, halogénatom, előnyösen klóratom vagy 1–2 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metilcsoport, még előnyösebben klóratom, és R² jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metil- vagy etilcsoport, a legelőnyösebb esetben etilcsoport.

A 3. reakcióban keletkező 4-(alkil-tio)-acetofenon-származékok a (VII) általános képlettel jellemezhetők, ahol a képletben R jelentése hidrogénatom, halogénatom, előnyösen klóratom, vagy 1–2 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metilcsoport, a legelőnyösebben klóratom. R¹ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos halogénezett alkilcsoport, –CH₂–CH₂–O–CH₃-, –CH₂–CH₂–O–C₂H₅-, –CH₂–CH₂–S–CH₃- vagy –CH₂–CH₂–S–C₂H₅-csoport, és

R² jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metil- vagy etilcsoport, legelőnyösebben etilcsoport.

A találmány további tárgyát képezik a 4. c) reakcióban keletkező 3-alkoxi-4-(alkil-szulfonil)-acetofenon-származékok. Ezek a vegyületek a (XI) általános képletnek felelnek meg, ahol R jelentése hidrogénatom, halogénatom, előnyösen klóratom, vagy 1–2 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metilcsoport, a legelőnyösebb esetben klóratom, R¹ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos halogénezett alkilcsoport, –CH₂–CH₂–O–CH₃-, –CH₂–CH₂–O–C₂H₅-, –CH₂–CH₂–S–CH₃-, vagy –CH₂–CH₂–S–C₂H₅-csoport, és R² jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metil- vagy etilcsoport, legelőnyösebben etilcsoport.

A találmányt az alábbiakban részletesen ismertetjük.

A találmány szerinti eljárás az 1. reakciólépésnek felel meg. A 2–5. reakciólépések az 5. reakció termékének, a 3,4-di- vagy 2,3,4-trisubsztituált-benzoil-kloridnak az előállítását szemléltetik, amely vegyület herbicid hatású vegyületek előállítására használható. Az 1., 2. és 4. c) reakció termékei szintén a találmány tárgyát képezik.

Az 1. reakcióban 1 mol fenolt 1 mol Lewis-savval reagáltatunk, így kapjuk az első komplex vegyületet. Ha Lewis-savként alumínium-kloridot használunk, az első komplex vegyület a (XII) általános képletnek felel meg, ahol R és R² jelentése a fenti.

Előnyösen további egy vagy több mól Lewis-savat adunk a reakcióelegyhez, ez azonban reagálatlan marad. Ezután 2 mol acetil-halogenidet adunk a reakcióelegyhez. Az acetil-halogenid 1 mólja 1 mol Lewis-savval reagál, és egy második komplexet képez. Ha alumínium-klorid a Lewis-sav, a komplex a (XIII) általános képletű vegyület.

Ez a második komplex egy acilezőszer, és reakcióba lép az első komplexszel, ami a fenolgyűrűn az alkil-tio-csoporthoz képest para-helyzetben egy acetilcsoportot eredményez, amint az az 1. reakciólépésben látható.

A második acetil-halogenid molekula acilezi a fenolos oxigénatomot, így a gyűrűn az alkil-tio-csoporthoz képest orto-helyzetben acetoxicsoportot eredményez, amint ezt az 1. reakciólépés is mutatja.

Így az 1. reakciólépésben 1 mol fenolt legalább 2 mol acetil-halogeniddel, előnyösen acetil-kloriddal és legalább 2 mol Lewis-savval, előnyösen alumínium-kloriddal keverünk össze. A Lewis-sav mint katalizátor vesz részt a reakcióban. A reakciót előnyösen valamilyen halogénezett oldószerben, így etilén-dikloridban, kloroformban vagy diklór-metánban végezzük. A reagáltatást körülbelül 0 °C és körülbelül a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük, előnyösen körülbelül 20 °C és körülbelül 50 °C között.

Legalább 1 mol Lewis-savat kell a fenollal keverni annyi ideig, ami elegendő ahhoz, hogy kialakuljon a Lewis-sav és a fenol hidroxilcsoportjának az első komplexe, mielőtt az acetil-halogenidet érintkezésbe hozzuk a fenollal a reakcióelegyben. A keverést végezhetjük szobahőmérsékleten, bár ennél alacsonyabb, illetve magasabb hőmérsékleten is dolgozhatunk. Ha 1 mol fenolt és legalább 1 mol Lewis-savat keverünk össze, mielőtt érintkezésbe hoznánk az acetil-halogeniddel, a kívánt reakcióterméket, a 3,4-di- vagy 2,3,4-triszubsztituált acetofenont nagy tisztaságban kapjuk. Enélkül a keverés nélkül az acetilszubsztitúció a fenol hidroxilcsoportjához képest para-helyzetben megy végbe, így a kívánt 2,3,4-triszubsztituált acetofenon nem kívánt izomerje keletkezik. A kívánt 2,3,4-triszubsztituált acetofenonszármazék előállítására a technika állása szerint meglepő. Így például az US 4.327.224 számú szabadalmi leírás kitanítása szerint az O-(metil-tio)-fenol nitro-benzolban acetil-kloriddal és alumínium-kloriddal reagáltatva az izomer 4'-hidroxi-3'-(metil-tio)-acetofenont eredményezi.

A kívánt reakcióterméket a hagyományos technikával, így a reakcióelegy további oldószerrel történő felhígításával és a felhígított elegy jeges vízbe öntésével nyerhetjük ki. A vizes fázist további oldószerrel extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat híg sósavoldattal mossuk, megszáritjuk és vákuumban betöményítjük, így a kívánt acetofenont magas kitermeléssel és nagy tisztaságban kapjuk.

A 2. reakciólépés egy egyszerű hidrolízis, amelyet bármelyik, E. Haslam által a „Protective Groups in Organic Chemistry” (J. F. W. McOmie, Ed., 1973) című szakkönyv 172. oldalán leírt módszerrel megvalósíthatunk. A reakciót általában úgy valósítjuk meg, hogy az 1. lépésben keletkezett acetofenon 1 mol-ját legalább 1 mol bázissal, így nátrium-hidroxiddal reagáltatjuk, ki-

vánt esetben valamilyen oldószerben, így vízben vagy metanolban, vagy a kettő kombinációjában, körülbelül 50 és körülbelül 100 °C között melegítve körülbelül 1 órán keresztül. A keletkezett oldatot lehűtjük, és sósavval pH=1-ig savanyítjuk. A keletkezett szilárd csapadékot szűrővel összegyűjtjük, így a kívánt terméket magas kitermeléssel kapjuk (magasabb, mint 95%).

A 3. reakciólépésben 1 mol, a 2. lépésben kapott reakcióterméket, a szubsztituált acetofenont reagáltatjuk megfelelő alkilezőszerrel, így (2-klór-etil)-etil-éterrel, (2-klór-etil)-metil-éterrel, (2-klór-etil)-metil-szulfiddal, (2-klór-etil)-etil-szulfiddal vagy 1-4 szénatomos alkil-kloriddal, továbbá katalitikus mennyiségű kálium-jodiddal és moláris feleslegben levő bázissal, így kálium-karbonáttal. Alkil-jodidot, így metil-jodidot vagy etil-jodidot is használhatunk. Ezekben az esetekben kálium-jodid katalizátorra nincs szükség, és csak kismértékű fűtés szükséges, vagy fűtésre egyáltalán nincs szükség. A reagáltatást 25-80 °C-on végezzük 4 órán keresztül keverés közben. A terméket a hagyományos módokon nyerjük ki.

A 4. reakciólépésben a 4-(1-4 szénatomos alkil-szulfonil)-3-szubsztituált (vagy 2,3-diszubsztituált)-benzoesav-származékokat úgy állíthatjuk elő, hogy a 3. reakciólépéssel előállított 4-(1-4 szénatomos alkil-tio)-3-szubsztituált (vagy 2,3-diszubsztituált)-acetofenon moláris mennyiségét legalább 5 mol oxidálószerrel, így nátrium-hipoklorittal oxidáljuk megfelelő oldószerben, így dioxánban 80 °C-ra melegítve a reagensek oldatát. Az exoterm reakció után a reakcióelegyet lehűtjük, és sósavval megsavanyítjuk. A kívánt közbenső terméket, amely csapadék, szűrővel nyerjük ki.

Az 5. reakciólépésben a 4. reakciólépés termékét, a di-(vagy tri)szubsztituált benzoesavat sav-kloriddá alakítjuk oxalil-kloriddal való reagáltatással, a Fieser L. F. és Fieser M. „Reagents for Organic Synthesis” című szakkönyvében (1. kötet, 1967., 767-769. oldal) leírtak szerint.

A 4. a) reakciólépésben a szubsztituált acetofenont mólfeleslegben alkalmazott jódval reagáltatjuk piridinben, körülbelül 50-100 °C hőmérsékleten, majd a terméket nátrium-hidroxiddal hidrolizáljuk az L. C. King által a J. Amer. Chem. Soc., 66, 894. (1944) irodalmi helyen leírt módon. A kívánt terméket a hagyományos technikával nyerjük ki.

A 4. b) reakciólépésben a leírt 3-szubsztituált(vagy 2,3-diszubsztituált)-4-(1-4 szénatomos alkil-tio)-benzoesavat mólfeleslegben levő oxidálószerrel, így nátrium-hipoklorittal reagáltatjuk valamilyen alkalmas oldószerben, így dioxánban, az oldatot 50-100 °C hőmérsékletre melegítve. A reakció befejeződése után az elegyet lehűtjük és sósavval megsavanyítjuk. A kívánt terméket, amely csapadék, szűrővel nyerjük ki.

A 4. c) reakciólépésben a 3. reakciólépésből származó szubsztituált acetofenont legalább 2 mol oxidálószerrel, így nátrium-jodáttal reagáltatjuk vizes oldószerben, a reakcióelegy forráspontján. A reakcióterméket hagyományos technikával nyerjük ki.

A 4. d) reakciólépésben a 4. c) reakciólépésből származó szubsztituált acetofenont legalább 3 mol oxidálószerrel, így nátrium-hipoklorittal reagáltatjuk valami-

lyen alkalmas oldószerben, így dioxánban, az oldatot 50–100 °C hőmérsékletre melegítve. A reakció befejeződése után a reakcióelegyet lehűtjük és sósavval meg-savanyítjuk. A kívánt terméket, amely csapadék, szűréssel nyerjük ki.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákon mutatjuk be.

1. példa

3-Acetoxi-4-(etil-tio)-acetofenon [(XIV) képletű vegyület]

5,0 g 2-(etil-tio)-fenol és 10,6 g alumínium-klorid 20 ml diklór-metánnal készített elegyét 30 percen át keverjük szobahőmérsékleten. Ezután 5,7 ml acetyl-kloridot csepegtetünk hozzá 25 perc alatt, és a keletkezett oldatot szobahőmérsékleten keverjük 1 órán át. Ezután a reakcióelegyet diklór-metánnal felhígítjuk és 100 ml jeges vízbe öntjük. A vizes fázist diklór-metánnal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat híg sósavoldattal mossuk, megszáritjuk és vákuumban betöményítjük. Így 7,1 g (94%-os kitermelés) 3-acetoxi-4-(etil-tio)-acetofenont kapunk.

2. példa

3-Hidroxi-4-(etil-tio)-acetofenon [(XV) képletű vegyület]

7,0 g 3-acetoxi-4-(etil-tio)-acetofenon 44 ml 5 tömeg%-os nátrium-hidroxid-oldattal és 10 ml metanollal készített oldatát 75 °C-on melegítjük 1 órán keresztül. Az oldatot lehűtjük és 3 mólos sósavoldattal pH=1-re megsavanyítjuk. A keletkezett szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük, így 5,6 g (96%-os kitermelés) kívánt 3-hidroxi-4-(etil-tio)-acetofenont kapunk. Olvadáspont: 108–109 °C.

3. példa

2-Klór-3-acetoxi-4-(etil-tio)-acetofenon

1,8 g 2-klór-6-(etil-tio)-fenol és 3,1 g alumínium-klorid 15 ml 1,2-diklór-etánnal készített elegyét szobahőmérsékleten keverjük 30 percig. Az elegyhez 5 perc alatt 1,7 ml acetyl-kloridot csepegtetünk, és a keletkező oldatot 1 órán keresztül forraljuk visszafolyató hűtő alatt. Ezután a reakcióelegyet 1,2-diklór-etánnal felhígítjuk és 50 ml jeges vízbe öntjük. A vizes fázist 1,2-diklór-etánnal extraháljuk, és az egyesített szerves fázist híg sósavval mossuk, megszáritjuk és vákuumban betöményítjük. Így 1,1 g (50%-os kitermelés) 2-klór-3-acetoxi-4-(etil-tio)-acetofenont kapunk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (V) általános képletű 3-acetoxi-acetofenon-származékok előállítására – ahol

R jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1–2 szénatomos alkilcsoport, és

R² jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport –, azzal jellemezve, hogy 1 mol (IV) általános képletű fenolszármazékot – ahol R és R² jelentése a fenti – 1 mol Lewis-savval komplex képzésig és legalább 2 mol acetyl-halogeniddel és Lewis-savval reagáltatunk, azzal a megkötéssel, hogy a fenolt és legalább 1 mol Lewis-savat reagáltatunk komplexképzés céljából, mielőtt a fenol az acetyl-halogenid és a Lewis-sav komplexével reagál.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás – ahol R jelentése klóratom, brómatom vagy metilcsoport, és R² jelentése metil- vagy etilcsoport –, azzal jellemezve, hogy acetyl-halogenidként acetyl-kloridot és Lewis-savként alumínium-kloridot alkalmazunk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan kiindulási anyagokat alkalmazunk, amelyeknek a képletében R jelentése klóratom és R² jelentése etilcsoport.

4. (V) általános képletű 3-acetoxi-acetofenon-származékok, ahol R jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1–2 szénatomos alkilcsoport, és R² jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport.

5. A 4. igénypont szerinti vegyületek, ahol R jelentése klóratom vagy brómatom és R² jelentése metil- vagy etilcsoport.

6. Az 5. igénypont szerinti vegyület, ahol R jelentése klóratom és R² jelentése etilcsoport.

7. (VI) általános képletű 3-hidroxi-acetofenon-származékok, ahol R jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1–2 szénatomos alkilcsoport és R² jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport.

8. A 7. igénypont szerinti vegyületek, ahol R jelentése klór- vagy brómatom és R² jelentése metil- vagy etilcsoport.

9. A 8. igénypont szerinti vegyület, ahol R jelentése klóratom és R² jelentése etilcsoport.

10. (XI) általános képletű 3-alkoxi-4-(alkil-szulfonil)-acetofenon-származékok, ahol

R jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport,

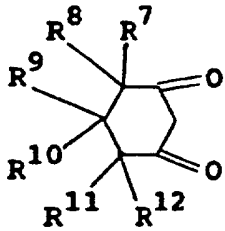
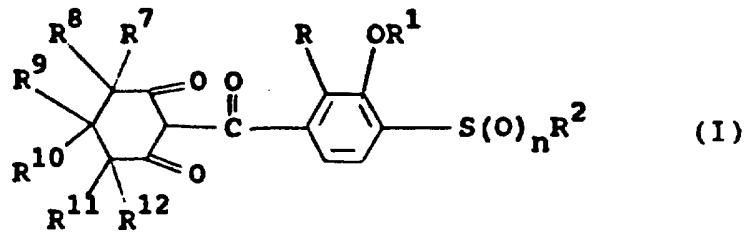
R¹ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos halogénezett alkilcsoport,

–CH₂–CH₂–O–CH₃–, –CH₂–CH₂–O–C₂H₅–, –CH₂–CH₂–S–CH₃– vagy –CH₂–CH₂–S–C₂H₅– csoport, és

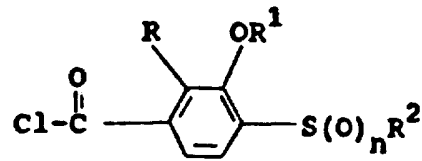
R² jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport.

11. A 10. igénypont szerinti vegyületek, ahol R jelentése klór- vagy brómatom, R¹ jelentése metil- vagy etilcsoport és R² jelentése metil- vagy etilcsoport.

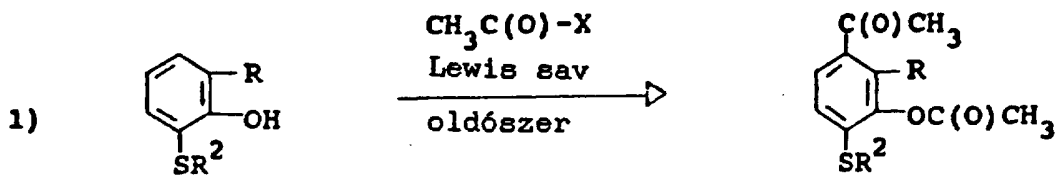
12. A 11. igénypont szerinti vegyület, ahol R jelentése klóratom, R¹ jelentése etilcsoport és R² jelentése etilcsoport.



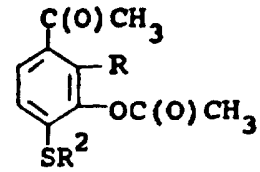
(II)



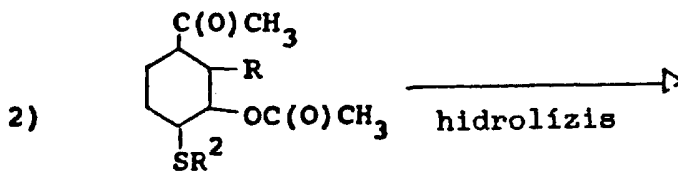
(III)



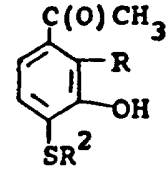
(IV)



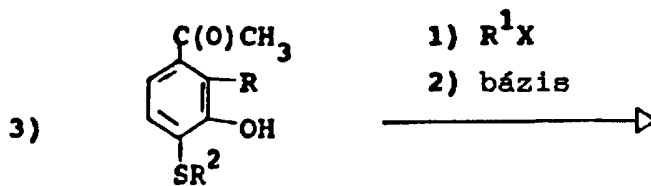
(V)



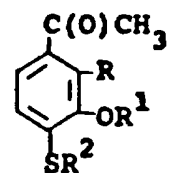
(V)



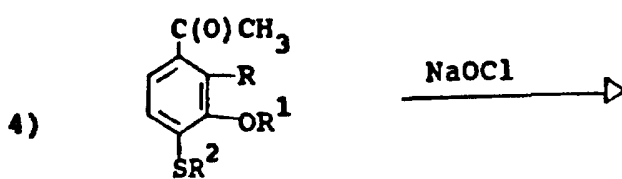
(VI)



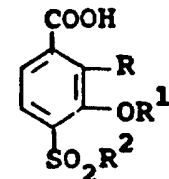
(VI)



(VII)



(VII)



(VIII)

