



УКРАЇНА

(19) UA (11) 79741 (13) C2  
(51) МПК (2006)  
C07C 315/00  
C07C 317/24 (2007.01)  
C07C 317/44 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) СПОСІБ ВИЛУЧЕННЯ ДОМІШОК З 2-НІТРО-4-МЕТИЛСУЛЬФОНІЛБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ, ОЧИЩЕ-  
НА 2-НІТРО-4-МЕТИЛСУЛЬФОНІЛБЕНЗОЙНА КИСЛОТА ТА СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ МЕЗОТРИОНУ**

1

2

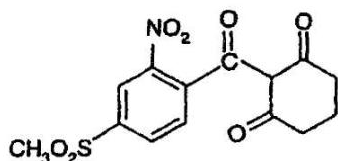
(21) 2003109605  
(22) 25.03.2002  
(24) 25.07.2007  
(86) PCT/GB02/01433, 25.03.2002  
(31) 60/275,061  
(32) 26.03.2001  
(33) US  
(46) 25.07.2007, Бюл. №11, 2007р.  
(72) Джавдані Камбіз, US, Родрігес Гілберт, US, Максворті Джеймс Пітер, GB  
(73) СІНДЖЕНТА ЛІМІТЕД, GB  
(56) US, 5006158, А, 09.04.1991  
US, 5424481, А, 13.06.1995  
WO, 9006301, А1, 14.06.1990  
(57) 1. Спосіб вилучення домішок з 2-нітро-4-метилсульфонілбензойної кислоти, який включає щонайменше дві з таких стадій, в будь-якому порядку:  
(а) розчинення 2-нітро-4-метилсульфонілбензойної кислоти у воді при рН приблизно 2-10 з подальшою фільтрацією;  
(б) контактування водного розчину 2-нітро-4-метилсульфонілбензойної кислоти з активованим вугіллям при рН приблизно 2-10;  
(с) обробка водного розчину 2-нітро-4-метилсульфонілбензойної кислоти достатньою кількістю основи для гідролізу небажаних нітро- і динітрозаміщених домішок;  
з подальшим витримуванням одержаного водного розчину, що містить 2-нітро-4-метилсульфонілбензойну кислоту, при температурі приблизно до 95°C і доведенням рН вказаного розчину до рН, достатнього для здійснення кристалізації 2-нітро-4-метилсульфонілбензойної кислоти при охолодженні.  
2. Спосіб за п. 1, в якому використовують стадії (а) і (б).  
3. Спосіб за п. 1, в якому використовують стадії (а) і (с).  
4. Спосіб за п. 1, в якому використовують стадії (а), (б) і (с).

5. Спосіб за п. 1, в якому використовують стадії (а), (б) і (с) по черзі.  
6. Спосіб за п. 1, що додатково включає стадію промивання вказаної кристалічної 2-нітро-4-метилсульфонілбензойної кислоти розчинником і, необов'язково, сушіння вказаної кристалічної 2-нітро-4-метилсульфонілбензойної кислоти.  
7. Спосіб за п. 1, в якому на стадії (а) рН доводять до приблизно 3-7.  
8. Спосіб за п. 1, в якому на стадії (с) основу вибирають з: гідроксиду калію, гідроксиду кальцію, гідроксиду амонію, карбонату натрію і бікарбонату натрію.  
9. Спосіб за п. 1, в якому на стадії (б) активоване вугілля має форму порошку або гранул.  
10. Спосіб за п. 1, в якому на стадії (б) водний розчин 2-нітро-4-метилсульфонілбензойної кислоти пропускають через колонку, яка заповнена активованим вугіллям.  
11. Очищена 2-нітро-4-метилсульфонілбензойна кислота, де очищена 2-нітро-4-метилсульфонілбензойна кислота вільна від домішок, звичайно присутніх в 2-нітро-4-метилсульфонілбензойній кислоті, що показує позитивний результат в тесті Еймса в кінцевому продукті мезотриону, і де очищена 2-нітро-4-метилсульфонілбензойна кислота одержана способом за п. 1.  
12. Очищена 2-нітро-4-метилсульфонілбензойна кислота, де очищена 2-нітро-4-метилсульфонілбензойна кислота вільна від небажаних нітро- або динітрозаміщених домішок, і де очищена 2-нітро-4-метилсульфонілбензойна кислота одержана способом за п. 1.  
13. Спосіб одержання мезотриону, що включає очищення 2-нітро-4-метилсульфонілбензойної кислоти способом за п. 1, перетворення такої очищеної 2-нітро-4-метилсульфонілбензойної кислоти у відповідний хлорангідрид кислоти з використанням хлоридного джерела і взаємодію одержаного хлорангідриду кислоти з 1,3-циклогександіоном з одержанням мезотриону.

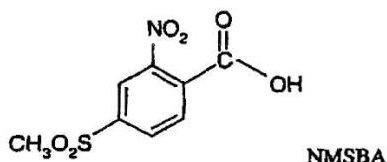
(13) C2  
(11) 79741  
(19) UA

Даний винахід відноситься до способу одержання 2-нітро-4-метилсульфонілбензойної кислоти високого ступеня чистоти, до очищеної 2-нітро-4-метилсульфонілбензойної кислоти, яка одержана таким способом, до способу одержання мезотриону з застосуванням методу очищення, після якого використовують вказані нижче стадії, і до мезотриону, який одержано таким способом.

Мезотрион(2-(4-метилсульфоніл-2-нітробензоїл)циклогексан-1,3-діон) представляє собою трикетоніву сполуку, корисну як гербіцид для зернових культур, що використовується для до- і післясходового контролю трав'янистих і широколистих бур'янів:



Мезотрион можна одержати спочатку взаємодією 2-нітро-4-метилсульфонілбензойної кислоти (NMSBA);



з фосгеном в присутності органічного розчинника з одержанням відповідного хлорангідриду кислоти, тобто

Рисунок 3

Хлорангідрид кислоти, який є проміжною сполукою, потім може взаємодіяти з 1,3-циклогександіоном в присутності ціанідного каталізатора і триетиламіну з одержанням неочищеного мезотриону. Розчинники можна видалити відгонкою, і мезотрион осаджують з реакційної суміші, що залишилася, з використанням декількох стадій регулювання pH і виділяють фільтрацією або центрифугуванням.

Було виявлено, що мезотрион, одержаний таким способом, може показувати позитивні результати у тесті Еймса. До здивування, було виявлено, що це не є якістю, властивою власне мезотриону, також як і не результатом побічних продуктів, одержуваних внаслідок описаної вище реакції, а насправді відбувається через домішки у вихідному матеріалі NMSBA. Для розв'язання цієї проблеми і одержання продукту мезотриону, який показує негативний результат в тесті Еймса, було б бажано розробити спосіб очищення вихідного матеріалу NMSBA, щоб таким чином можна було видалити такі домішки.

Відповідно, даний винахід пропонує спосіб видалення домішок з 2-нітро-4-метилсульфонілбензойної кислоти, що включає щонайменше дві з вказаних нижче стадій, в будь-якому порядку:

- (a) розчинення 2-нітро-4-метилсульфонілбензойної кислоти у воді при pH приблизно 2-10 з подальшою фільтрацією;

- (b) контактування водного розчину 2-нітро-4-метилсульфонілбензойної кислоти з активованим вугіллям при pH приблизно 2-10;

- (c) обробка водного розчину 2-нітро-4-метилсульфонілбензойної кислоти достатньою кількістю основи для гідролізу небажаних нітро- і динітрозаміщених домішок;

- з подальшим витримуванням одержаного водного розчину, що містить 2-нітро-4-метилсульфонілбензойну кислоту, при температурі аж до приблизно 95°C і доведенням pH вказаного розчину до pH, достатнього для здійснення кристалізації 2-нітро-4-метилсульфонілбензойної кислоти при охолодженні. Переважно, перед охолодженням і кристалізацією pH доводять до приблизно 1.

За допомогою даного винаходу надається можливість видалення домішок, які типово виявляються у 2-нітро-4-метилсульфонілбензойній кислоті, котрі, як було виявлено, сприяють позитивному результату в тесті Еймса у кінцевому продукті мезотриону.

Для підтримання температури одержаного розчину, що містить 2-нітро-4-метилсульфонілбензойну кислоту, вказаний розчин звичайно нагрівають; однак можливо здійснення реакції при достатній температурі таким чином, що нагрівання не буде потрібно. Температуру звичайно підтримують в межах від приблизно температури навколишнього середовища до приблизно 95°C, переважно від приблизно 85°C, приблизно 95°C.

У способі за даним винаходом переважно, коли використовують стадії (a) і (b), коли використовують стадії (a) і (c), коли використовують стадії (b) і (c), або, особливо, коли використовують по порядку стадії (a), (b) і (c).

Спосіб за винаходом, переважно, додатково включає стадію промивання вказаної кристалічної 2-нітро-4-метилсульфонілбензойної кислоти розчинником і, необов'язково, сушіння вказаної кристалічної 2-нітро-4-метилсульфонілбензойної кислоти.

Також переважно, коли на стадії (a) pH доводять до приблизно 3-7.

На стадії (a), основу переважно вибирають з групи, що складається з гідроксиду калію, гідроксиду кальцію, гідроксиду амонію, карбонату натрію і бікарбонату натрію.

Крім того, переважно, коли на стадії (b) активоване вугілля знаходиться у формі порошку або гранул. Також переважно, коли на стадії (b) водний розчин 2-нітро-4-метилсульфонілбензойної кислоти пропускають через колонку, яка заповнена активованим вугіллям.

У переважному варіанті здійснення винаходу, тверду речовину NMSBA розчиняють у воді при pH більше, ніж 2 і фільтрують для видалення будь-якої нерозчинної речовини. Одержаний розчин піддають контакту з порошкоподібним активованим вугіллям при pH приблизно 3-8 для видалення фенольних, нітро і нітрофенольних домішок. Після додаткової фільтрації, одержаний розчин далі об-

робляють у лужних умовах для гідролізу домішок, які є нітро- і динітроаналогами NMSBA, які можуть бути присутніми як результат методів синтезу, що використовуються, які приводять до NMSBA. Розчин нагрівають, переважно, до приблизно 90-95°C, рН доводять до приблизно 1 за допомогою органічних/неорганічних кислот, таких як ортофосфорна, щавлева, мурашина, яблучна, соляна, азотна, сірчана кислота, але переважно, за допомогою сірчаної кислоти, і дають охолотитися до кімнатної температури. Одержану кристалічну NMSBA можна відфільтровувати, промити і висушити.

Відповідно до даного винаходу також пропонується очищена NMSBA, яка одержана, або яка може бути одержана, вказаним способом.

Відповідно до даного винаходу також пропонується спосіб одержання мезотриону, який включає видалення домішок з NMSBA способом, який описаний вище, і потім перетворення одержаної очищеної NMSBA в мезотрион. Одним відомим способом такого одержання є взаємодія NMSBA з 1,3-циклогексаноном таким чином, щоб одержати мезотрион. Відповідні загальні способи описані, наприклад, в [EP 805792, EP 805791 і US 6218579]. Як правило, не відбувається безпосередньої взаємодії NMSBA з діоном з прийнятною швидкістю, і, таким чином, NMSBA спочатку перетворюють в більш реакційноздатну похідну, таку як галогенангідрид або ангідрид кислоти. Один такий шлях являє собою перетворення NMSBA у відповідний хлорангідрид кислоти з використанням хлоридного джерела, наприклад, тіонілхлориду або, переважно, фосгену, і потім взаємодію цього хлорангідриду кислоти з 1,3-циклогексаноном з одержанням мезотриону. Взаємодію хлорангідриду кислоти з циклогексаноном можна, наприклад, здійснювати в присутності ціанідного каталізатора і триетиламіну, хоча відомі також і інші способи. У таких способах звичайно розчинники видаляють відгонкою і мезотрион осаджують з реакційної суміші, що залишилася, з використанням декількох стадій регулювання рН і виділяють фільтрацією або центрифугуванням. Відповідно до способу за даним винаходом, пропонується також спосіб, що дозволяє уникнути одержання Еймс-позитивного мезотриону шляхом використання вищезгаданого способу для очищення NMSBA, яку потім використовують для одержання мезотриону, як це описано вище. Відповідно до даного винаходу також пропонується Еймс-негативний мезотрион, одержаний або який можна одержувати таким способом.

Наведені нижче приклади призначені для ілюстрації винаходу і не повинні розглядатися як такі, що обмежують його.

#### Приклад 1

Цей приклад ілюструє спосіб очищення 2-нітро-4-метилсульфонілбензойної кислоти, що здійснюється в одній реакційній судині.

У скляну круглодонну реакційну судину місткістю 1л, яка забезпечена лопатевою мішалкою, термометром, нагрівальним кожухом, конденсатором, рН електродом і 100мл краплинною воронкою, завантажували 360мл води з подальшим завантаженням 100г порошкоподібної NMSBA з одержан-

ням суспензії при помірному перемішуванні. У суміш завантажували 56 г каустичної соди при швидкості 2мл за хвилину для розчинення твердих речовин. Суміш залишали для перемішування протягом 30 хвилин до розчинення всіх твердих речовин з утворенням молочно-білої суміші при рН 3,65.

Одержану суміш фільтрували через фільтрувальний папір Whatman #4 у воронці Бюхнера в умовах вакууму 50ммрт.ст. з одержанням прозорого маточного розчину ясно-янтарного кольору. Маточний розчин знову фільтрували через фільтрувальний папір Whatman #5 у воронці Бюхнера в умовах вакууму. Маточний розчин повертали в реактор і додавали 10 г активованого вугілля Calgon 2PG 10x40. Суміш перемішували з помірною швидкістю, щоб запобігти стирнанню вугілля, протягом 2 годин при 30°C. Вугільну суміш фільтрували при рН 4,0 через фільтри Whatman #4 і #5, відповідно, для видалення відпрацьованого вугілля і залишкових дрібних вугільних частинок.

Прозорий маточний розчин повертали в 1л реактор і завантажували туди 7,1г 25% NaOH для підвищення рН з 4,1 до 13,0. Лужну суміш, яка має більш темний колір, залишали для помірного перемішування при 30°C протягом 1,5год. з метою гідролізу домішок - понадміру нітрованих аналогів NMSBA.

Суміш підкислювали при температурі навколишнього середовища, завантажуючи 5,1г 40% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, з рН 13 до рН 3,6, і починали нагрівати до 90°C. Коли температура досягала 90°C, суміш знову підкислювали від рН 3,6 до рН 0,8. Розчин повільно охолоджували до 60°C і потім охолоджували на крижаній бані до температури навколишнього середовища, 25°C.

Одержану суспензію фільтрували через воронку Бюхнера за допомогою фільтрувального паперу Whatman #4. Фільтрувальний елемент двічі промивали 300мл водопровідної води і збезводнювали. З суміші виділяли приблизно 112,5г вологих твердих речовин. Тверді речовини потім сушили протягом ночі у вакуумній печі при 60°C з одержанням 90г порошкоподібної речовини ясно-янтарного кольору. Вихід після очищення становив 94,7%. Одержану речовину перетворювали в мезотрион, який показує негативний результат в тесті Еймса.

#### Приклад 2

Спосіб, об'єднаний в одній реакційній судині - Ефект використання вугілля.

Цей приклад ілюструє спосіб очищення 2-нітро-4-метилсульфонілбензойної кислоти (NMSBA), об'єднаний в одній реакційній судині.

У скляну круглодонну реакційну судину місткістю 2л, яка забезпечена лопатевою мішалкою, нагрівальним кожухом, конденсатором, термометром, завантажували 902мл води і 100г неочищеної NMSBA для утворення суспензії. У суспензію завантажували 61г 25% розчину NaOH для доведення рН до 3,7. Суміш фільтрували через воронку Бюхнера з фільтрувальним папером Whatman #4 і на фільтрувальному папері збирали білий осад. Фільтрат знову фільтрували через фільтрувальний папір Whatman #5. Прозорий маточний розчин

розділяли на дві рівні фракції. До однієї фракції додавали 5г активованого вугілля, а до іншої нічого не додавали.

Фракцію з вугіллям перемішували протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища при pH 3,7 і потім фільтрували у воронці Бюхнера через фільтрувальний папір Whatman #4 і #5.

Маточний розчин повертали в реактор і завантажували туди 90г 25% розчину NaOH до одержання pH 13 і протягом декількох хвилин температуру підвищували до 90°C. У гарячу суміш завантажували 175мл 40% сірчаної кислоти до pH 0,8 і повільно охолоджували для кристалізації суміші. Суспензію фільтрували і тверді речовини промивали і сушили.

pH другої фракції (без вугілля) підвищували від 3,7 до 13 в 92г 25% розчину NaOH і нагрівали до 90°C протягом декількох хвилин. До гарячої суміші додавали 180г 40% сірчаної кислоти для зниження pH з 13 до 0,8. Суміш повільно охолоджували для кристалізації продукту. Тверді речовини NMSBA з фракцій відділяли фільтрацією через воронку Бюхнера з фільтрувальним папером Whatman #4. Фільтрувальний елемент промивали 2x100 водопровідною водою і збезводнювали. Вологий елемент сушили у вакуумній печі при 60°C протягом 4 годин. З фракції з вугіллям одержували 43,2г сухої NMSBA, а з фракції без вугілля - 44,3м. Це означає вихід по витягуванню 92 і 94%, відповідно, в розрахунку на неочищену NMSBA. Одержану з цих фракцій очищену NMSBA перетворювали в продукт мезотриону і випробовували на активність в тесті Еймса. Продукти показали негативну відповідь в тесті Еймса.

#### Приклад 3

Цей приклад ілюструє спосіб очищення 2-нітро-4-метилсульфонілбензойної кислоти з використанням способу, який описаний в Прикладі 2. Використовували різні завантаження продукту NMSBA, що становлять 20, 30 і 50% по відношенню до первинного завантаження при використанні наступної стехіометрії:

Завантаження NMSBA

Приклад

Матеріали:

Неочищена NMSBA (90%), г

Водопровідна вода

25%NaOH, г(pH3,5)

25%NaOH, г(pH13)

40% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, г

Активоване вугілля, г (Calgon 10x40)

Одержані партії давали 28, 74 і 90г продукту NMSBA для завантажень твердих речовин 20, 30 і 40%. NMSBA аналізували і аналіз ВЕРХ показав 99-100% площі без виявлення будь-яких значних домішок. Технічний вихід для партій становив 89-91% від вихідної неочищеної NMSBA. Цю речовину перетворювали в мезотрион, який показав негативний результат в тесті Еймса.

#### Приклад 4

Спосіб подвійного виділення.

Цей приклад ілюструє очищення 2-нітро-4-метилсульфонілбензойної кислоти способом "подвійного" виділення.

1-е виділення:

Спочатку здійснювали обробку неочищеного матеріалу 2-нітро-4-метилсульфонілбензойної кислоти з використанням процедури, яка описана в Прикладі 1, при цьому стадії обробки включали розчинення, фільтрацію нерозчинених домішок, гідроліз, кристалізацію, виділення і сушіння.

2-е виділення:

У круглодонній реакційній судині місткістю 5 літрів, яка забезпечена мішалкою, термометром, нагрівальним кожухом, конденсатором, pH електродом і 500-мл краплинною воронкою, додавали 206г твердої речовини 2-нітро-4-метилсульфонілбензойної кислоти і 1800 г води для утворення суспензії. Потім через краплинну воронку додавали 125г 25% розчину NaOH для розчинення твердих речовин при pH 3,5. Одержану суміш двічі фільтрували через воронку Бюхнера, яка забезпечена фільтрувальним папером Whatman #5 2,5 мікрон, з одержанням 2172г прозорого фільтрату з pH 3,5.

Одержаний розчин натрієвої солі 2-нітро-4-метилсульфонілбензойної кислоти розділяли на дві рівні фракції по 1086г кожна. До фракції (А) додавали 33г активованого вугілля, нагрівали до 90°C, повільно завантажуючи 210мл розчину 40% сірчаної кислоти через краплинну воронку до pH 0,9. При цьому значенні pH суміш утворювала суспензію з великими кристалами.

Суміш фракції (В) піддавали контактуванню з 10г активованого вугілля протягом однієї години при температурі навколишнього середовища при помірному перемішуванні і залишали на ніч для осадження перед видаленням відпрацьованого вугілля фільтрацією через воронку зі спеченого скла 40 мікрон. Фільтрат кристалізували при температурі навколишнього середовища, повільно завантажуючи 195мл 40% розчину сірчаної кислоти через краплинну воронку при pH 0,89. При цьому значенні pH суміш утворювала суспензію з декілька меншими кристалами, ніж фракція (А).

Одержані з фракцій (А) і (В) суспензії окремо фільтрували через воронку Бюхнера, яка забезпечена фільтрувальним папером Whatman #4. Вологий елемент від кожної фільтрації двічі промивали 300мл водопровідної води, збезводнювали і сушили у вакуумній печі протягом ночі при 40°C. Фракції (А) і (В) відповідно давали 90 і 88г очищеної 2-нітро-4-метилсульфонілбензойної кислоти. Ці фракції перетворювали в мезотрион, який показав негативний результат в тесті Еймса.

#### Приклад 5

Розчин натрієвої солі NMSBA, яку вже піддавали першому виділенню, як це описано в Прикладі 1, одержували шляхом завантаження 2700г води і 300г NMSBA в скляну круглодонну реакційну судину місткістю 5 літрів при перемішуванні при температурі навколишнього середовища для утворення суспензії з подальшим додаванням 187г 25% розчину NaOH через краплинну воронку до одержання pH 3,2±0,1 з утворенням прозорої суміші. Перемішування продовжували при помірній швидкості при температурі навколишнього середовища (20-25°C). Цей розчин фільтрували (350г вказаного розчину) при pH 3,2 через воронку Бюхнера, яка забезпечена фільтрувальним папером

Whatman #5 (2,5 мікрон) в умовах вакууму при температурі навколишнього середовища 20-25°C. Маточний розчин потім завантажували (pH 3,2) в реакційну судину місткістю 1 літр, яка забезпечена мішалкою з лопатями з Teflon®, термометром Therm-o-Watch controller I<sup>2</sup>R, нагрівальним кожухом і конденсатором. Суміш нагрівали протягом 5-10 хвилин при 90°C при помірному перемішуванні.

До цієї гарячої суміші додавали 10,0г активованого вугілля і перемішували протягом 1 години при 90°C (необов'язково). Потім перемішування припиняли і суміш фільтрували через воронку Кімах зі спеченого скла з середньою пористістю при 90°C в умовах вакууму для видалення вугілля. Вугілля двічі промивали 25мл водопровідної води.

Потім фільтрат повертали в реактор і температуру підвищували до 90°C. У реактор повільно завантажували 40% розчин H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> для доведення pH суміші від 3,2 до 1,0±0,2 з подальшим повільним охолодженням до 60°C. Початок утворення кристалів NMSBA повинно відбуватися при приблизно 85°C. Охолодження з 60°C до 20-25°C продовжували під холодною водою або на крижаній бані.

Потім суспензію фільтрували через воронку Бюхнера з фільтрувальним папером Whatman #4 і вологий твердий елемент двічі промивали 100мл водопровідної води. Тверді речовини потім сушили у вакуумній печі при 60°C протягом 8 годин.