



УКРАЇНА

(19) **UA**  
(51) МПК(11) **103937**(13) **C2**

**C07C 251/44** (2006.01)  
**C07D 231/14** (2006.01)  
**C07C 45/62** (2006.01)  
**C07C 45/64** (2006.01)  
**C07C 45/66** (2006.01)  
**C07C 45/69** (2006.01)  
**C07C 49/693** (2006.01)  
**C07C 49/743** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

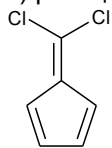
**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2012 02381</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Грібков Деніс (RU/CH), Мюллер Адріан (CH), Лаггер Мартін (CH), Жьордано Фанні (FR/CH)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>07.07.2010</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>СІНГЕНТА ПАРТІСІПЕЙШНС АГ, Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel, Switzerland (CH)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>10.12.2013</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>09167363.2, 09169501.5</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 2007048556 A1, 03.05.2007 WO 2004035589 A1, 29.04.2004</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>06.08.2009, 04.09.2009</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>EP, EP</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>10.04.2012, Бюл.№ 7</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>10.12.2013, Бюл.№ 23</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/EP2010/059703, 07.07.2010</b>		

**(54) ПРОЦЕС ОДЕРЖАННЯ АМІДІВ ПІРАЗОЛКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ****(57) Реферат:**

Предметом цього винаходу є процес одержання (9-дихлорметилен-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафталін-5-іл)-аміду 3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонОВОЇ кислоти шляхом:

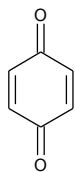
а) реакції сполуки формули II



(II)

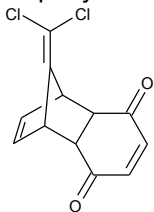
зі сполукою формули III

UA 103937 C2



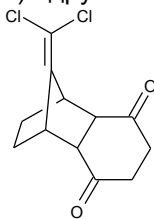
(III)

в присутності каталізатора до одержання сполуки формули IV



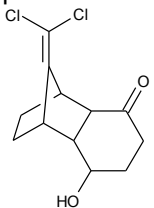
, (IV)

b) гідрування сполуки формули IV до сполуки формули V у присутності метал-каталізатора



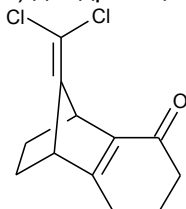
, (V)

c) відновлення сполуки формули V до сполуки формули VI у присутності відновлювальної речовини



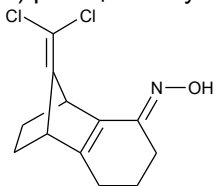
, (VI)

d) дегідратації сполуки формули VI до сполуки формули VII у присутності кислоти



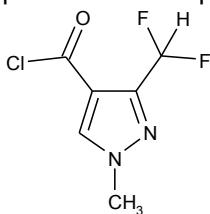
, (VII)

e) реакції сполуки формули VII з гідроксиламіном до одержання сполуки формули VIII



, (VIII) та

f) ацилювання кисню оксиму сполуки формули VIII у присутності розчинника й ацилюючого реагента та наприкінці шляхом реакції одержаного продукту зі сполукою формули IX



(IX) або

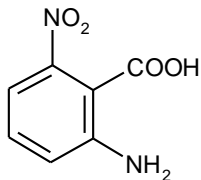
ff) реакції сполуки формули VIII з надлишком сполуки формули IX.

Предметом цього винаходу є процес отримання (9-дихлорметилден-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафталін-5-іл)-аміду 3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти.

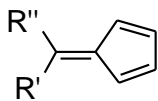
Сполука (9-дихлорметилден-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафталін-5-іл)-аміду 3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти та її мікробіцидні властивості описані, наприклад, у публікації WO 2007/048556.

Отримання (9-дихлорметилден-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафталін-5-іл)-аміду 3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти відоме з публікації WO 2007/048556. Згадана сполука може бути отримана згідно зі схемами 1 та 4 шляхом

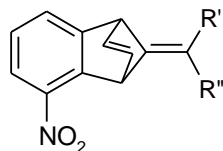
а) реакції сполуки формули А



(А) зі сполукою формули В у присутності алкілнітриту

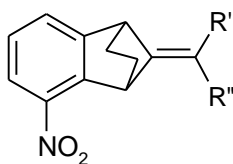


(В), де R' та R'' означають, наприклад, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, до отримання формули С



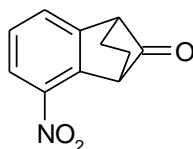
(С),

б) гідрування сполуки формули С до сполуки формули D у присутності придатного метал-каталізатора



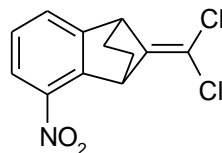
(D),

с) озонування сполуки формули D та її подальшої обробки відновлювальною речовиною до отримання сполуки формули E



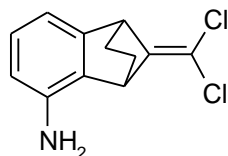
(E),

д) реакції сполуки формули E в присутності трифенілфосфіну/тетрахлориду вуглецю до отримання 2,9-дихлорметиліден-5-нітро-бензонорборнену формули F



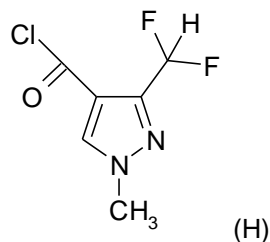
(F),

е) гідрування сполуки формули F до 2,9-дихлорметиліден-5-аміно-бензонорборнену формули G у присутності метал-каталізатора



(G)

ф) та шляхом реакції сполуки формули G зі сполукою формули Н

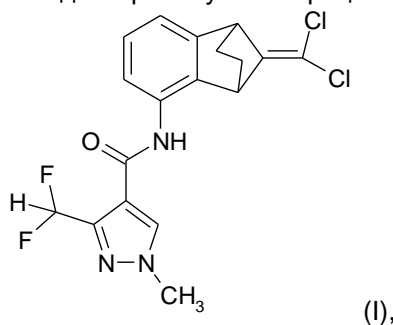


до отримання (9-дихлорметилден-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафталін-5-іл)-аміду 3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти.

5 Суттєвими недоліками цього попереднього процесу отримання є реакція озонолізу, яку складно проводити, та стадія d), яка дорого коштує та потребує застосування трифенілфосфіну. Згадані недоліки роблять цей процес неекономним та безумовно не призначеним для серійного виробництва.

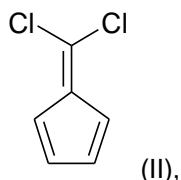
Тому мета цього винаходу - запропонувати новий процес виробництва (9-дихлорметилден-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафталін-5-іл)-аміду 3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти, який усуває недоліки відомого процесу та дає можливість отримувати (9-дихлорметилден-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафталін-5-іл)-амід 3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти в економічно вигідний спосіб із високим виходом та хорошою якістю.

Таким чином, згідно з цим винаходом пропонується процес отримання сполуки формули I

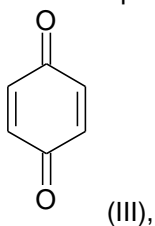


який включає

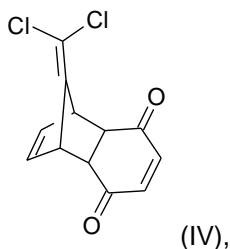
а) реакцію сполуки формули II



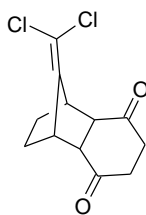
зі сполукою формули III в присутності каталізатора в придатному органічному розчиннику



до отримання сполуки формули IV

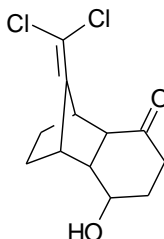


б) гідратування сполуки формули IV до сполуки формули V у присутності метал-каталізатора



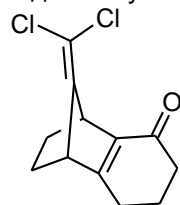
(V),

с) відновлення сполуки формули V до сполуки формули VI у присутності відновлювальної речовини



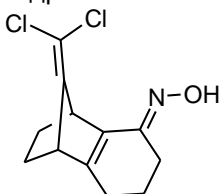
(VI),

5 d) дегідратацію сполуки формули VI до сполуки формули VII у присутності кислоти



(VII),

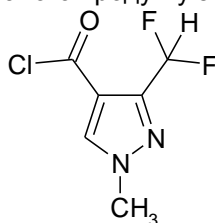
е) реакцію сполуки формули VII з гідроксиламіном до отримання сполуки формули VIII



(VIII),

та

10 f) ацилювання кисню оксиму сполуки формули VIII у присутності розчинника й ацилюючого реагента та наприкінці реакцію отриманого продукту зі сполукою формули IX



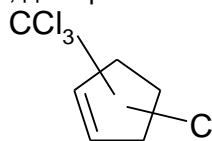
(IX)

або

ff) реакцію сполуки формули VIII з надлишком сполуки формули IX.

15 Стадія а) реакції:

Сполука формули II є відомою, інформація про неї надана, наприклад, у журналі Chemical Communications, 20, 1293 (1971). Сполуку формули II можна, наприклад, отримати шляхом реакції цикlopentадієну з CCl<sub>4</sub> у присутності метал-каталізатора, вибраного з комплексів рутенію, міді, заліза, паладію та родію, до отримання сполуки формули X



(X)

20

та реакції сполуки формули X з основою в придатному розчиннику до отримання сполуки формули II.

Сполука формули III є відомою та доступною на ринку.

Сполука формули IV (та її ендо- й екзо-ізомери) є новою та спеціально розробленою для процесу згідно з цим винаходом, тому вона становить додаткову мету цього винаходу.

Придатними інертними органічними розчинниками для стадії а) реакції є, наприклад, толуол, ксилол, бензол, метилциклогексан, дихлорметан або хлорбензол, оптимально толуол. Реакцію можна успішно проводити в присутності кислот Льюїса в якості каталізаторів. В якості каталізатора також можуть використовуватися деякі сильні кислоти Бренстеда, наприклад метансульфонова кислота, а також закріплені на твердій підкладці кислоти Бренстеда, наприклад AMBERLYST. Кислоти Льюїса були ефективніші за кислоти Бренстеда.

Придатними кислотами Льюїса є, наприклад,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{AlCl}_3$  або  $\text{FeCl}_3$ . Для збільшення виходу можна додати ліганд-донор, особливо якщо в якості каталізатора використовується  $\text{AlCl}_3$  або  $\text{FeCl}_3$ . Оптимальними лігандами-донорами є діетиловий ефір, тетрагідрофуран, нітродетан або нітробензол. Оптимальним каталізатором для стадії а) реакції є  $\text{AlCl}_3$  (успішно використовуваний у кількості 1-100 мол. %, оптимальною кількістю є 10-20 мол. %) у присутності тетрагідрофурану. Тетрагідрофуран можна додавати в кількості від 1 до 3 еквівалентів, зокрема 1,1 еквівалента по відношенню до використовуваного  $\text{AlCl}_3$ . В оптимальному варіанті винаходу згаданий оптимальний каталізатор можна успішно приготувати шляхом додавання тетрагідрофурану до суспензії  $\text{AlCl}_3$  в розчиннику (наприклад, у толуолі) за температури від -10 до 60 °C, оптимально за температури 25 °C. Розчин  $\text{AlCl}_3$ /тетрагідрофурану можна додавати до суміші сполук формул II та III в розчиннику (наприклад, у толуолі) за температури від -20 до 30 °C, оптимально -10 °C. Розчин  $\text{AlCl}_3$ /діетилового ефіру можна додавати до суміші сполук формул II та III в хлорбензолі за температури від -50 до -30 °C, оптимально -35 °C. В іншому оптимальному варіанті винаходу твердий  $\text{AlCl}_3$  можна додавати до реакційної суміші, що містить сполуки формул II та III, а також тетрагідрофуран або діетиловий ефір, за згаданих вище значень температури.

Стадія b) реакції:

Сполука формули V та її ізомери є новими та спеціально розробленими для процесу згідно з цим винаходом, тому вони становлять додаткову мету цього винаходу.

Придатні гетерогенні метал-каталізатори для стадії b) реакції являють собою тонкодисперсні метали груп 8, 9 та 10 періодичної системи елементів, як варіант на твердій підкладці, наприклад активованому вугіллі, оксиді алюмінію чи оксиді кальцію, оптимально Pd/C, Pt/C, Rh/C або каталізаторі у вигляді губчатого нікелю (нікелевого сплаву) (наприклад, скелетний нікелевий каталізатор). При використанні Pd/C, Pt/C та Rh/C гідрювання може бути успішно проведено за тиску водню 1000-15000 гПа та температури від 0 до 60 °C, оптимально за температури 30-35 °C або кімнатної температури, тоді як скелетний нікелевий каталізатор потребує вищого тиску водню, наприклад 1000-30 000 гПа. Оптимальним каталізатором є Rh/C, зокрема з 0,03-0,5 мол. % навантаження та за тиску водню 1000-15 000 гПа, оптимально за тиску водню 2000-5000 гПа, зокрема за тиску водню 3000 гПа. Стадію b) реакції проводять у присутності розчинника. Придатними органічними розчинниками на стадії b) реакції для спиртів, простих і складних ефірів є - як варіант - хлоровані ароматичні й аліфатичні вуглеводні, наприклад пропан-2-ол, пентанол, тетрагідрофуран, толуол, ксилол, етиловий ефір оцтової кислоти або трет-бутил метиловий ефір, зокрема тетрагідрофуран. Реакцію гідрювання можна проводити за значень температури від низьких до підвищених, оптимально за значень температури від 0 до 80 °C, оптимальніше від 20 до 60 °C, зокрема за температури 30-35 °C. Гідрювання також можна досягти завдяки використанню гомогенних гідруючих каталізаторів (комплекси іридію, родію чи рутенію, наприклад  $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ ), а також шляхом реакції гідрювання з перенесенням за допомогою, наприклад, пропан-2-олу, циклогексادیєну чи діїмиду ( $\text{HN}=\text{NH}$ ), створеного *in situ*.

Стадія c) реакції:

Сполука формули VI та її ізомери є новими та спеціально розробленими для процесу згідно з цим винаходом, тому вони становлять додаткову мету цього винаходу.

Придатними відновлювальними речовинами є, наприклад, водень з метал-каталізатором,  $\text{NaBH}_4$ , моноацетоксиборгідрид ( $\text{NaBH}_3\text{OAc}$ ),  $\text{LiAlH}_4$ , біс(2-метоксіетоксі)алюмогідрид натрію (Red-Al), діізобутилалюміній гідрид (DIBAL-H) або боргідрид ( $\text{BH}_3^*\text{SMe}_2$ ,  $\text{BH}_3^*$ тетрагідрофуран) або гідрювання з перенесенням від форміату або спирту. Особливо оптимальним є  $\text{NaBH}_4$ . Стадію c) відновлення можна в деяких випадках також проводити в присутності гідруючого каталізатора, що застосовується для стадії b) реакції. Відновлення за допомогою  $\text{NaBH}_4$  успішно проводять у розчиннику або сумішах розчинників, зокрема в спирті, наприклад, у метанолі, етанолі, ізопропанолі, суміші тетрагідрофурану/метанолу, суміші тетрагідрофурану/етанолу, оптимально в метанолі/тетрагідрофурані. Оптимальними

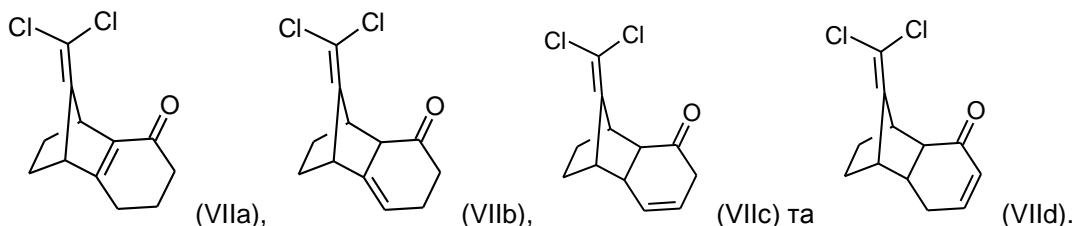
значеннями температури є значення від  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $+40^{\circ}\text{C}$ , зокрема  $0-30^{\circ}\text{C}$ . Можливе також застосування водню в присутності каталізатора в якості відновлювальної речовини.

Стадія d) реакції:

Придатними кислотами для стадії d) реакції є сильні кислоти, такі як фосфорна кислота, поліфосфорні кислоти, концентрована  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , метансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, іммобілізовані кислоти (закріплені на полімерних носіях), наприклад Amberlyst™, оптимально концентрована  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . У залежності від застосовуваної кислоти, реакцію можна проводити за значень температури від  $10$  до  $150^{\circ}\text{C}$ . Оптимальний діапазон температур для застосування концентрованої  $\text{H}_2\text{SO}_4$  в якості розчинника складає від  $10$  до  $25^{\circ}\text{C}$ . Для концентрованої  $\text{H}_2\text{SO}_4$  вагове відношення вихідного матеріалу до концентрованої  $\text{H}_2\text{SO}_4$  складає від  $1:0,2$  до  $1:10$ , оптимально  $1:1$  чи менше; у цьому випадку необхідне застосування розчинника, а оптимальний діапазон температур складає  $70-90^{\circ}\text{C}$ . Сполуку формули VI додають до кислоти у твердій формі, або кислоту додають до розчину сполуки формули VI в органічному розчиннику. Реакцію можна підтримувати за допомогою азеотропної дистиляції води, як варіант за зниженого тиску, особливо якщо застосовується каталітична кількість кислоти.

Придатними органічними розчинниками для стадії d) реакції є, наприклад, толуол, ксилол, метилциклогексан, хлорбензол або дихлорбензол, оптимально толуол. Як і будь-яке елімінування, цю реакцію можна провести шляхом перетворення гідроксилу у відповідну заміщену групу, таку як галоген (Br, Cl, шляхом реакції, наприклад, з  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{PBr}_3$ ,  $\text{SOCl}_2$ ) або сульфонат (шляхом реакції, наприклад, із метансульфонілхлоридом у присутності основи), після чого слідує обробка основою, кислотою або кислотою Льюїса (наприклад, KOH, NaOH,  $\text{NaO}^t\text{Bu}$ ,  $\text{KO}^t\text{Bu}$  або третинні аміни, у тому числі ароматичні, такі як піридин).

Сполука формули VII може зустрічатися у вигляді своїх наступних ізомерів або сумішей:



Необхідності у виділенні чи очищенні конкретного ізомеру або суміші ізомеру формули VII немає. Сполука формули VII та її ізомери є новими та спеціально розробленими для процесу згідно з цим винаходом, тому вони становлять додаткову мету цього винаходу.

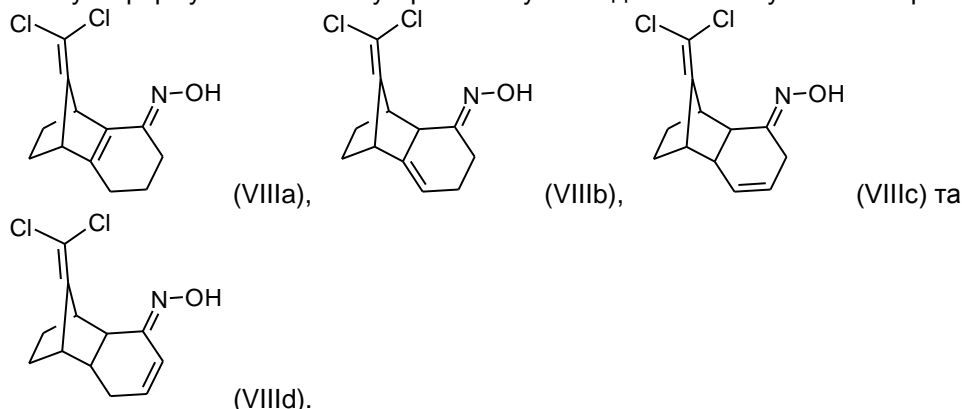
Стадія e) реакції:

Гідроксиламін може бути використаний у якості вільної основи у воді (50 %-й розчин доступний на ринку) або створений *in situ* зі своїх солей, таких як гідрохлорид або сульфат, шляхом обробки основою (наприклад, триетиламін, піридин, NaOH або KOH, ацетат натрію, карбонат калію або натрію). Гідроксиламін оптимально застосовується у вигляді свого сульфату або гідрохлориду та в кількості від  $1$  до  $2$  еквівалентів, зокрема від  $1,1$  до  $1,3$  еквівалента по відношенню до сполуки формули VII. Придатними основами для цієї стадії реакції є, наприклад, піридин, третинні аміни, такі як триетиламін, NaOH або KOH, ацетат натрію, карбонат калію або натрію. Особливо оптимальним є ацетат натрію або NaOH. Основа застосовується в кількості від  $1$  до  $2$  еквівалентів, оптимально  $1-1,5$  еквівалента по відношенню до сполуки формули VII. Придатними розчинниками є спирти (оптимально безводні), диметилформамід, N-метил-2-піролідон або  $\text{CH}_3\text{CN}$ , зокрема безводний етанол або безводний метанол. Особливо оптимальним розчинником є безводний етанол. Стадію e) реакції можна успішно проводити за значень температури від  $10$  до  $40^{\circ}\text{C}$ , оптимально за температури  $25^{\circ}\text{C}$  або кімнатної температури.

Реакцію можна також проводити в двофазній системі (органічний розчинник/вода; органічними розчинниками є, наприклад, толуол, ксилол, метилциклогексан) за значень температури  $50-100^{\circ}\text{C}$ , застосовуючи вищезгадані основи та джерела гідроксиламіну в присутності каталізаторів міжфазного переносу, вибраних з карбонових кислот (наприклад, оцтової, пропіонової, ізомасляної, триметилоцтової, валеріанової, ізовалеріанової, бензойної, 2-етилгексанової), що застосовуються в кількості  $2-50$  мол. %. Оптимальна кількість каталізатора складає  $5-10$  мол. %, оптимальна температура становить  $80-90^{\circ}\text{C}$ , оптимальними каталізаторами є бензойна й 2-етилгексанова кислоти.

У випадку застосування ацетату натрію в якості основи каталізатор міжфазного переносу не потрібен. Це оптимальний варіант процесу.

Сполука формули VIII може зустрічатися у вигляді своїх наступних ізомерів або сумішей:



Необхідності у виділенні чи очищенні конкретного ізомеру або суміші ізомеру формули VIII нема. Сполука формули VIII та її ізомери є новими та спеціально розробленими для процесу згідно з цим винаходом, тому вони становлять додаткову мету цього винаходу.

Стадія f) реакції:

Сполука формули IX є відомою та доступною на ринку. Інформацію про сполуку надано, наприклад, у публікації US-5,093,347.

Ця стадія складається з двох хімічних трансформацій: реакції кисню оксиму з хлорангідридом (наприклад, ацетил хлоридом, півалоїл хлоридом, бензоїл хлоридом або хлорацетил хлоридом) або ацил ангідридом, наприклад, ангідридом оцтової кислоти, оптимально півалоїл хлоридом, після чого слідує трансформація ацильованої похідної сполуки *in situ* до отримання сполуки формули I шляхом реакції з 1 еквівалентом сполуки формули IX, оптимально в присутності кислоти (зазвичай HCl або MeSO<sub>3</sub>H, найоптимальніше HCl). Для першої стадії ацилювання (ацилювання оксиму) може застосовуватися додатковий еквівалент сполуки формули IX. Оптимальним для процедури рециркуляції є застосування тільки одного типу ацилюючого реагента. Ацилювання успішно проводять у присутності основи. Основа застосовується в кількості від 1 до 1,5 еквівалента по відношенню до сполуки формули IX, зокрема в еквімолярних кількостях. Придатними основами для стадії f) реакції є піридин або третинні аміни, такі як триетиламін. Особлива перевага надається триетиламіну в якості основи. Оптимальні значення температури реакції для стадії f) реакції знаходяться в діапазоні від 60 °C до 120 °C, зокрема 80-100 °C, найоптимальніше 85-95 °C. Придатними розчинниками є толуол, діоксан, тетрагідрофуран, ксилол, хлорбензол або ацетонітрил. Найоптимальнішим розчинником є діоксан.

Стадія ff) реакції є особливо оптимальним варіантом процесу згідно з цим винаходом: сполука формули VIII реагує безпосередньо з надлишком сполуки формули IX. Сполука формули IX використовується в надлишку, оптимально в кількості від 2 до 3 еквівалентів, оптимально 2,1 еквівалента по відношенню до сполуки формули VIII. Для цього варіанту не потрібне застосування додаткового ацилюючого реагента. 3-диформетил-1-метил-1H-піразол-4-карбонова кислота, утворена в цьому варіанті процесу як побічний продукт, може бути відновлена та трансформована в сполуку формули IX. Оскільки для проведення реакції нема потреби у використанні додаткових ацилюючих реагентів, цей варіант процесу є економічно дуже вигідним. Для цього варіанту процесу не потрібна присутність кислоти Крім того, реакцію також можна проводити без основи з незначним зниженням виходу (3-5 %).

Оптимальний варіант процесу включає:

f) ацилювання кисню оксиму сполуки формули VIII у присутності розчинника й ацилюючого реагента та наприкінці реакцію отриманого продукту зі сполукою формули IX.

Інший оптимальний варіант процесу включає ff) реакцію сполуки формули VIII з надлишком у 2-3 еквіваленти сполуки формули IX.

В особливо оптимальному варіанті процесу за цим винаходом

стадію а) реакції проводять у присутності SnCl<sub>4</sub>, AlCl<sub>3</sub> або FeCl<sub>3</sub> в якості каталізатора;

у якості метал-каталізатора для стадії b) реакції використовуються Pd/C, Pt/C, Rh/C або скелетний нікелевий каталізатор;

у якості відновлювальної речовини на стадії c) реакції використовуються NaBH<sub>4</sub>, моноацетоксиборгідрид (NaBH<sub>3</sub>OAc), LiAlH<sub>4</sub>, біс(2-метоксіетоксі)алюмогідрид натрію (Red-Al), діізобутилалюміній гідрид (DIBAL-H) або боргідрид (BH<sub>3</sub>\*SMe<sub>2</sub>, BH<sub>3</sub>\*тетрагідрофуран);

у якості кислот на стадії d) реакції використовуються фосфорна кислота, поліфосфорні кислоти, концентрована H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, метансульфонова кислота чи п-толуолсульфонова кислота;

на стадії е) реакції гідроксиламін використовується у вигляді свого гідрохлориду; а на стадії ff) сполука формули VIII реагує безпосередньо з надлишком у 2-3 еквіваленти сполуки формули IX.

Стадію а) реакції в цьому оптимальному варіанті процесу оптимально проводять з  $\text{AlCl}_3$  або  $\text{FeCl}_3$  в якості каталізатора та в присутності ліганда-донора, вибраного з діетилового ефіру, тетрагідрофурану, біс(2-метоксі)-етилового ефіру, нітрометану, нітробензолу та піридину.

В особливо оптимальному варіанті процесу за цим винаходом

стадію а) реакції проводять у присутності  $\text{AlCl}_3$  в якості каталізатора;

в якості метал-каталізатора на стадії b) реакції використовується  $\text{Rh/C}$ ;

в якості відновлювальної речовини на стадії c) реакції використовується  $\text{NaBH}_4$ ;

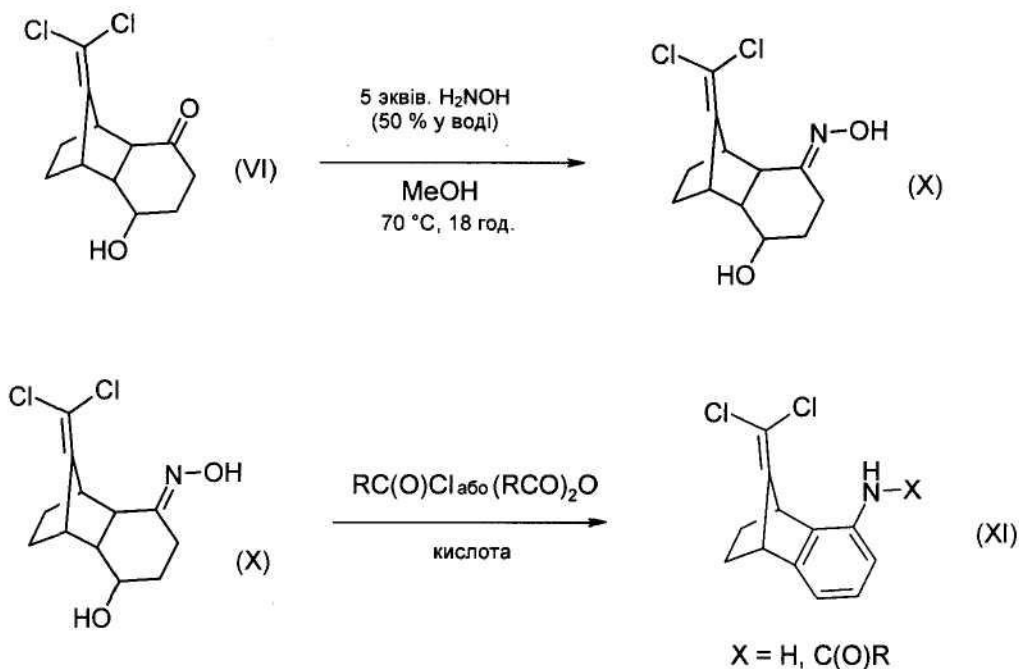
в якості кислоти на стадії d) реакції використовується концентрована  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ;

на стадії е) реакції гідроксиламін використовується у вигляді свого гідрохлориду;

а на стадії ff) сполука формули VIII реагує безпосередньо з надлишком у 2-3 еквіваленти сполуки формули IX.

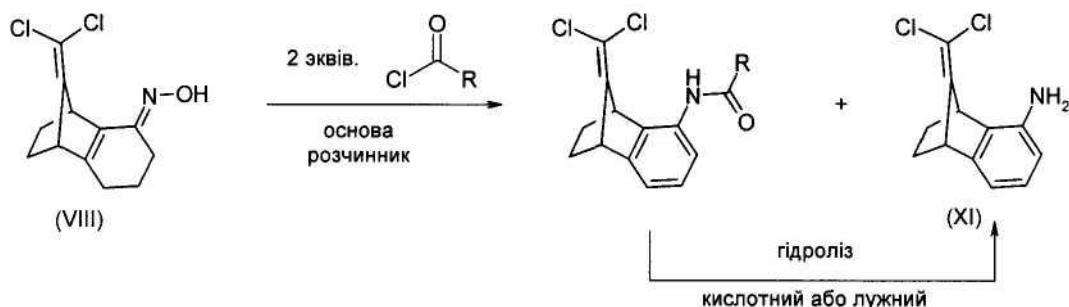
Сполука формули VI є новою та становить додаткову мету цього винаходу. Сполука формули VI може бути перетворена в сполуку формули X, яка може вступати в реакцію до отримання сполуки формули XI. Це показано на наступній схемі реакції 1.

Схема реакції 1:



На схемі 1 R означає метил, трет-бутил,  $\text{CH}_2\text{Cl}$  або феніл. Сполука формули XI, в якій X означає водень, може також бути отримана, починаючи зі сполуки формули VIII, як показано на схемі 2:

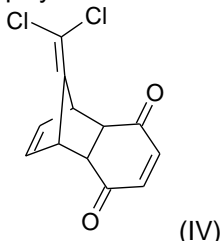
Схема 2:



На схемі 2 R означає метил, трет-бутил,  $\text{CH}_2\text{Cl}$  або феніл. Сполука формули XI є цінним проміжним продуктом для отримання сполуки формули I. Сполука формули I може бути отримана шляхом реакції сполуки формули XI зі сполукою формули IX. Сполука формули XI також може бути отримана безпосередньо (одна стадія) зі сполуки формули VIII нагріванням сполуки формули VIII у присутності кислоти (HCl) у відповідну розчиннику (наприклад, діоксані). Також цю трансформацію можна здійснити нагріванням сполуки формули VIII у присутності каталітичної кількості Pd/C (0,5–5 мол. %) у висококиплячому розчиннику, такому як триглім, за температури 180 °C.

Приклади отримання:

Приклад P1. Отримання сполуки формули IV:



Розчин каталізатора:

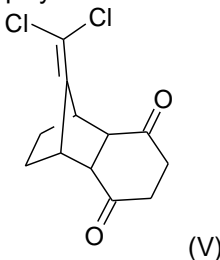
До перемішаної суспензії  $\text{AlCl}_3$  (60,0 г, 0,45 моль) в толуолі (200 г) краплями за температури 20-25 °C в інертній атмосфері (азоту) додавали тетрагідрофуран (46,0 г, 0,64 моль). Чистий розчин каталізатора зберігали за кімнатної температури.

Циклоприєднання Дільса-Альдера:

У скляний реактор завантажували холодний розчин 6,6-дихлорфульвену в толуолі (858 г, 0,479 моль, 8,2 %) та 1,4-бензохінон (56,9 г, 0,526 моль). Вміст реактора охолоджували до -9 °C, одночасно перемішуючи його в інертній атмосфері (азоту). Розчин каталізатора (40 г, містить 7,8 г  $\text{AlCl}_3$ ) додавали в реактор протягом 30 хвилин за температури -9 °C, потім протягом 60 хвилин додавали додаткову кількість розчину каталізатора (10 г, містить 2,0 г  $\text{AlCl}_3$ ). Після перемішування протягом 3,5 годин за температури -9 °C, реакційну суміш гасили, краплями додаючи етанол (70 мл) за температури -9 °C. Реакційну масу перемішували за температури -9 °C протягом 30 хвилин та відфільтровували. Продукт промивали холодною сумішшю етанолу/толуолу (2:1, 360 мл) та сушили під вакуумом. Вихід 102 г (83 %).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  3,40 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 6,21 (t,  $J=2,0$  Гц, 2H), 6,66 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 75 МГц)  $\delta$  47,5; 49,6; 103,4; 134,8; 142,6; 147,6; 196,6.

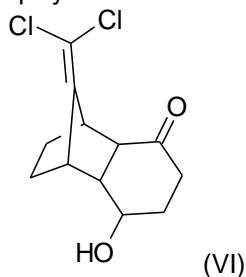
Приклад P2. Отримання сполуки формули V:



Колбу з двома горлами ємністю 1 л наповнювали сполукою формули IV (36,6 г, 0,143 моль) та 5 %-Rh/C (3,0 г, 0,42 мол. % Rh, вміст води 58,0 %). Колбу спорожняли та двічі повторно наповнювали азотом, а потім додавали тетрагідрофуран (600 мл). Потім видаляли реакційну суміш до закипання тетрагідрофурану, та повторно двічі наповнювали воднем з балону. Споживання водню контролювали за допомогою лічильника бульбашок. Для швидкого гідрування вкрай важливим є інтенсивне перемішування реакційної суміші. Конверсію контролювали за допомогою  $^1\text{H}$  ЯМР; вона завершувалась через 7 годин. В цей час споживання водню значно сповільнювалося. Реакційну суміш відфільтровували крізь пористий скляний фільтр. Фільтраційний осад, що містив продукт, який не розчинився, кілька разів промивали тетрагідрофураном для його розчинення. Об'єднаний фільтрат випарювали, а кристалізований залишок перемішували з метанолом (150 мл) протягом близько 15 хвилин за кімнатної температури, потім охолоджували у ванні з льодом, перемішували протягом додаткових 15 хвилин, відфільтровували, промивали метанолом і сушили на повітрі. Вихід 32,7 г (88 %).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  1,47-1,53 (m, 2H), 1,72-1,79 (m, 2H), 2,51-2,60 (m, 2H), 2,82-2,92 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,37 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц)  $\delta$  23,7; 38,8; 43,9; 50,5; 106,9; 144,0; 207,8.

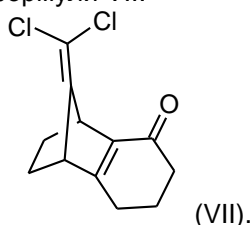
Приклад Р3. Отримання сполуки формули VI:



Суміш сполуки формули V (47,3 г, 0,183 моль), метанолу (300 мл) та тетрагідрофурану (300 мл) охолоджували до 0-5 °С у ванні з льодом. Протягом 1,5 години порціями додавали боргідрид натрію (2,17 г, 0,0573 моль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури, а розчинник видаляли шляхом ротаційного випарювання. Залишок розділяли між метил-трет-бутиловим ефіром (1000 мл) та 0,5 N HCl (300 мл). Органічну фазу відділяли, відфільтровували та випарювали. Залишок сушили під вакуумом. Вихід 46,9 г (98 %, суміш ізомерів 9:1 при гідроксилі).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ (основний ізомер) 1,58-1,72 (m, 3H), 1,84 (bs, 1H), 2,04 (m, 2H), 2,20-2,35 (m, 2H), 2,48-2,55 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 4,41 (m, 1H).

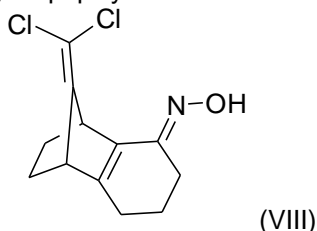
Приклад Р4. Отримання сполуки формули VII:



Тонкоподрібнену сполуку формули VI (26,25 г, 0,1005 моль) додавали протягом 10 хвилин до інтенсивно перемішуваної 96 %-ї сірчаної кислоти (80 мл) за кімнатної температури (охолодження за допомогою водяної бані). Реакційну суміш перемішували за аналогічної температури протягом 30 хвилин і потім повільно, енергійно перемішуючи, виливали в суміш льоду (200 г), охолодженої до температури замерзання води (200 мл) та метил-трет-бутилового ефіру (250 мл). Органічну фазу відділяли, а водну фазу екстрагували метил-трет-бутиловим ефіром (70 мл). Об'єднаний екстракт промивали 3 %-м розчином бікарбонату натрію (150 мл), а потім розсолон (100 мл). Органічну фазу відділяли, а розчинник видаляли шляхом ротаційного випарювання. Залишок екстрагували в кип'ячий гексан (100+10+10 мл). Гарячий розчин відфільтровували крізь пористий скляний фільтр (легке вакуумування) та залишали кристалізуватися за кімнатної температури. Через 1 годину кристалізаційну суміш далі охолоджували до 0 °С (ванна з льодом) та утримували за цієї температури протягом 30 хвилин. Великі утворені кристали відфільтровували, промивали гексаном (30 мл) та сушили на повітрі. Залишковий розчин випарювали до об'єму 15 мл, і збирали додаткову порцію. Вихід 20,7 г (85 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ (основний ізомер) 1,23-1,32 (m, 2H), 1,88-2,14 (m, 4H), 2,23-2,30 (m, 1H), 2,35-2,57 (m, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,87 (m, 1H). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 100 МГц) δ 23,3; 24,2; 25,0; 25,7; 37,4; 42,2; 49,6; 102,3; 140,7; 149,2; 167,1; 193,7.

Приклад Р5-а. Отримання сполуки формули VIII:



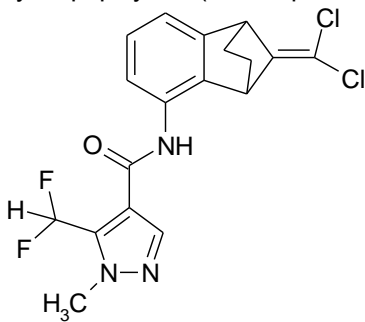
Суміш сполуки формули VII (24,6 г, 0,101 моль), гідрохлориду гідроксиламіну (8,43 г, 0,121 моль), піридину (12,0 г, 0,152 моль) й абсолютного етанолу перемішували за кімнатної температури протягом 4 годин. Реакційну суміш розділяли між етилацетатом (500 мл) та водою (500 мл). Органічну фазу відділяли, двічі промивали водою (500 мл) й випарювали. Кристалізований залишок сушили під вакуумом. Вихід 25,6 г (99 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  (основний ізомер) 1,17 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,77-1,92 (m, 2H), 2,14-2,31 (m, 3H), 2,50 (m, 1H), 3,36 (d,  $J=3,4$  Гц, 1H), 3,64 (d,  $J=3,3$  Гц, 1H), 10,70 (s, 1H).

Приклад P5-b. Отримання сполуки формули VIII (в двофазній системі):

Суміш сполуки формули VII (30,0 г, 0,123 моль), сульфату гідроксиламіну (12,15 г, 0,074 моль), ацетату натрію (12,15 г, 0,148 моль), толуолу (100 мл) та води (15 мл) перемішували в скляному реакторі за температури 85 °C протягом 3 годин. До реакційної суміші додавали воду (30 мл), а потім краплями додавали водний розчин гідроксиду натрію (18,1 г, 0,136 моль, 30 %), при цьому утримуючи температуру в діапазоні 80-85 °C. Водну фазу відділяли (гарячу), а органічну фазу частково випарювали (65 мл толуолу видаляли). Отриману суспензію охолоджували до -10 °C, перемішували за вказаної температури протягом години й відфільтровували. Продукт промивали холодним толуолом (20 мл) та сушили під вакуумом за температури 60 °C. Вихід 29,6 г (92 %, чистота продукту 99 %).

Приклад P6. Отримання сполуки формули I (стадія реакції f):



(I).

Суміш сполуки формули VIII (5,16 г, 0,02 моль), півалоїл хлориду (2,41 г, 0,02 моль), триетиламіну (2,04 г, 0,02 моль) й діоксану (80 мл) перемішували за температури 40 °C протягом 30 хвилин. Потім додавали розчин HCl в діоксані (2 мл, 0,01 моль, 2,0 M) і DFPA-Cl (сполука формули IX) (3,89 г, 0,02 моль). Реакційну суміш нагрівали за температури 85 °C протягом 1,5 години. Після охолодження до кімнатної температури основну частину розчинника видаляли шляхом ротаційного випарювання, а залишок розділяли між етилацетатом (100 мл) і водою (100 мл). Органічну фазу відділяли, промивали 1 N NaOH (100 мл), потім двічі промивали водою (100 мл) і випарювали. Залишок сушили під вакуумом. Вихід 6,60 г (70 %, чистота продукту 85 % на основі кількісного  $^1\text{H}$  ЯМР-аналізу).

Неочищену речовину (5,00 г) розчиняли в суміші ксилолу (10 мл) й метилциклогексану (5 мл) за температури 80 °C. Розчин повільно з помішуванням охолоджували до температури 5 °C (ванна з льодом). Осад відфільтровували, промивали холодним ксилолом (1 г) і сушили під вакуумом. Вихід 3,0 г (50 %, чистота продукту 99+ % на основі кількісного  $^1\text{H}$  ЯМР-аналізу).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  1,37 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,94 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 6,91 (t,  $J_{\text{H-F}}=54,2$  Гц, 1H), 7,02 (d,  $J=7,3$  Hz, 1H), 7,16 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,79 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,15 (m, 1H).

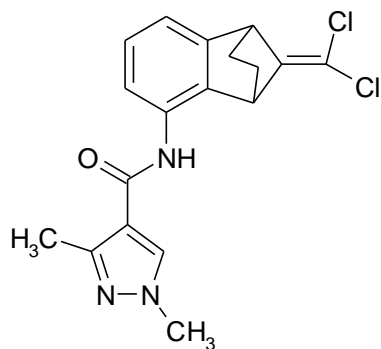
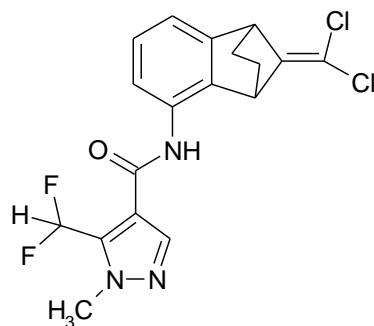
Приклад P7. Отримання сполуки формули I (стадія реакції ff):

До перемішаного розчину сполуки формули VIII (5,00 г, 0,0193 моль) і триетиламіну (1,76 г, 0,0174 моль) в діоксані (25 мл) протягом 15 хвилин додавали сполуку формули IX (7,91 г, 0,0406 ммоль), утримуючи температуру в діапазоні 25-35 °C. Реакційну суміш повільно нагрівали до температури 82° й утримували за цієї температури протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури більшу частину розчинника видаляли шляхом ротаційного випарювання, а залишок перемішували протягом 25 хвилин з метил-трет-бутиловим ефіром (150 мл) і водою (35 мл). Додавали розчин NaOH (2,4 г, 0,06 моль) у воді (10 мл), і суміш перемішували протягом додаткових 30 хвилин. Водну фазу відділяли, а органічну фазу екстрагували 1 N NaOH (5 мл). Об'єднані водні екстракти окислювали 32 %-ою HCl (5 мл, 0,05 моль), охолоджували до 0 °C, й отриману суспензію перемішували за цієї температури протягом 30 хвилин. Білий осад відфільтровували, промивали водою (20 мл) і сушили для отримання чистої на 99 % кислоти DFPA. Вихід 3,60 г (96 %).

Органічну фазу промивали 1 N HCl (50 мл, 0,05 моль), потім водою (50 мл). Розчинник повільно видаляли шляхом ротаційного випарювання, а кристалізований залишок сушили під вакуумом за температури 50 °C. Вихід 7,66 г (96 %, чистота 95 %).

Цю речовину перемішували з метилциклогексаном (50 мл) за температури кипіння протягом 30 хвилин. Суспензію повільно охолоджували до 45 °C. Кристалізовану речовину відфільтровували, промивали метилциклогексаном і сушили на повітрі до отримання чистої сполуки формули I. Вихід 7,07 г (92 %, чистота 99 % згідно з кількісним  $^1\text{H}$  ЯМР-аналізом).

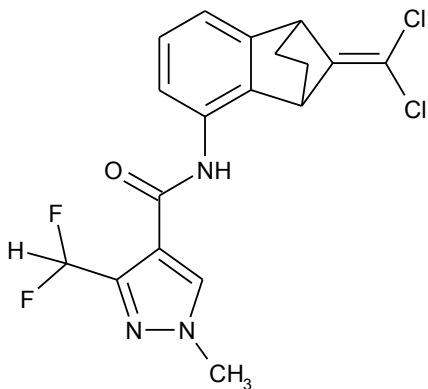
Залежно від чистоти сполуки формули IX, кінцевий продукт може містити невеликі кількості побічних продуктів формули B<sub>1</sub> і B<sub>2</sub>:

(B<sub>1</sub>) і(B<sub>2</sub>).

5

### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Процес одержання сполуки формули I

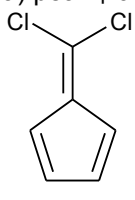


, (I)

10

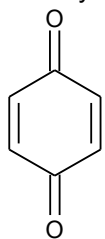
який включає

а) реакцію сполуки формули II



(II)

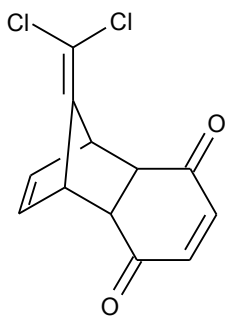
зі сполукою формули III в присутності каталізатора в придатному органічному розчиннику



(III)

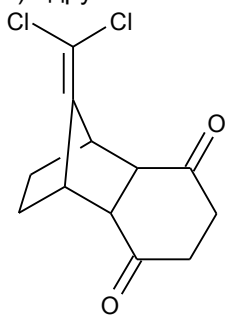
15

до одержання сполуки формули IV



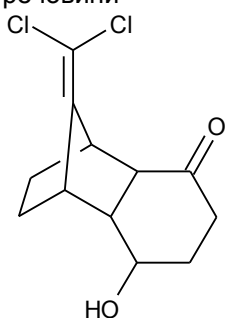
, (IV)

b) гідрування сполуки формули IV до сполуки формули V у присутності метал-каталізатора



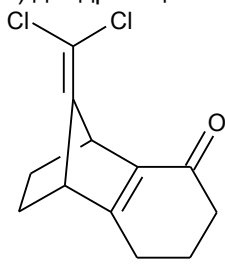
, (V)

5 c) відновлення сполуки формули V до сполуки формули VI у присутності відновлювальної речовини



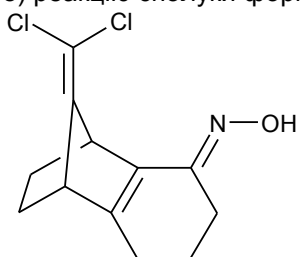
, (VI)

d) дегідратацію сполуки формули VI до сполуки формули VII у присутності кислоти



, (VII)

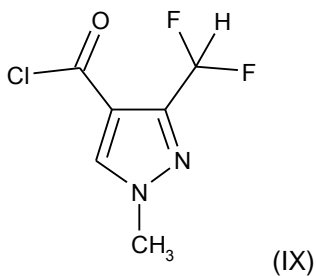
е) реакцію сполуки формули VII з гідроксиламіном до одержання сполуки формули VIII



, (VIII)

та

f) ацилювання кисню оксиму сполуки формули VIII у присутності розчинника й ацилюючого реагента та наприкінці реакцію одержаного продукту зі сполукою формули IX



або

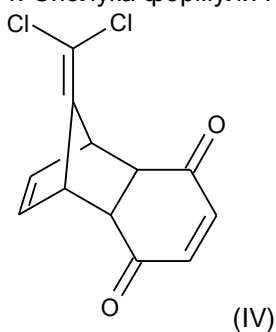
ff) реакцію сполуки формули VIII з надлишком сполуки формули IX.

2. Процес згідно з п. 1, який включає

- 5 f) ацилювання кисню оксиму сполуки формули VIII у присутності розчинника й ацилюючого реагента та наприкінці реакцію одержаного продукту зі сполукою формули IX.

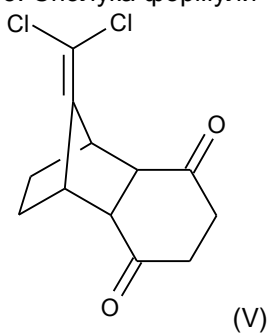
3. Процес згідно з п. 1, який включає ff) реакцію сполуки формули VIII з надлишком у 2-3 еквіваленти сполуки формули IX.

4. Сполука формули IV



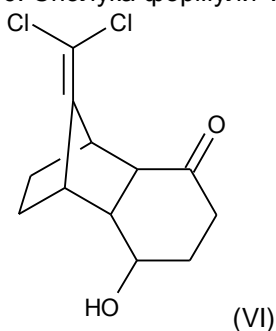
та її ізомери.

5. Сполука формули V



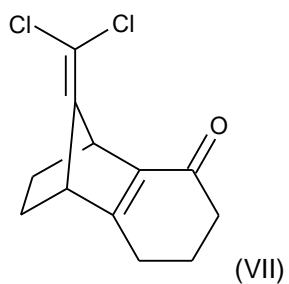
та її ізомери.

6. Сполука формули VI



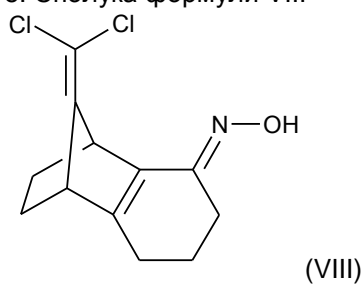
та її ізомери.

7. Сполука формули VII



та її ізомери.

8. Сполука формули VIII



5 та її ізомери.

---

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601