



УКРАЇНА

(19) UA (11) 51645 (13) C2

(51) 6 C07D409/06, A01N43/56,
C07D333/54, C07D335/06МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ПІРАЗОЛУ, ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ ДЛЯ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ГЕРБІЦИД НА ЇХ ОСНОВІ

1

2

(21) 97094593

(22) 13 02 1996

(24) 16 12 2002

(86) PCT/JP96/00298, 13 02 1996

(31) 7/24102

(32) 13 02 1995

(33) JP

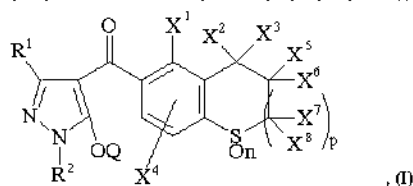
(46) 16 12 2002, Бюл. №12, 2002р

(72) Насуно Ітіро, JP, Сакамото Масасі, JP, Накамура Казуфумі, JP, Коїке Казуєсі, JP

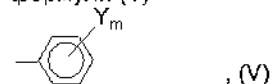
(73) ІДЕМІЦУ КОЗАН КО, ЛТД, JP

(56) WO, A, 95 04054, 09 02 0995

(57) 1 Похідне піразолу формули (I)



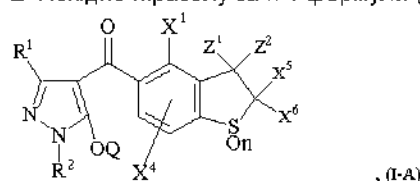
де

R¹ означає атом водню або C₁-C₄-алкільну групу,R² означає C₁-C₄-алкільну групу,X¹ вибраний з групи, яка складається з атома водню, атома галогену і C₁-C₄-алкільної групи, кожний із X², X³, X⁵, X⁶, X⁷ і X⁸ незалежно, означають атом водню або C₁-C₄-алкільну групу або X² і X⁵ можуть утворювати ненасичений зв'язок шляхом зв'язування один з одним, або X⁵ і X⁷ можуть утворювати ненасичений зв'язок шляхом зв'язування один з одним,X⁴ вибраний з групи, яка складається з атома водню, атома галогену і C₁-C₄-алкільної групи,Q означає атом водню або групу -A-B, в якій A вибраний з групи, що складається з -SO₂-, -CO- і -CH₂CO-,B вибраний з групи, яка складається з C₁-C₈-алкільної групи, C₃-C₈-циклоалкільної групи і групи формули (V)де Y вибраний з групи, яка складається з атома галогену, нітрогрупи, C₁-C₄-алкільної групи, C₁-C₄-алкоксигрупи та C₁-C₄-галогеналкільної групи, і m є числом 0, 1 або 2, і n означає 0, 1 або 2, і

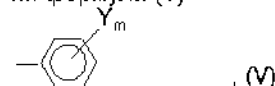
р означає 0 або 1,

за умови, що коли X² і X³ обидва означають C₁-C₄-алкільні групи і коли р означає 1, то виключений випадок, коли X⁵, X⁶, X⁷ і X⁸ всі є атомами водню, або його сіль

2 Похідне піразолу за п 1 формули (I-A)



де

R¹ означає атом водню або C₁-C₄-алкільну групу,R² означає C₁-C₄-алкільну групу,кожний з Z¹ і Z² незалежно вибирають з групи, яка складається з атома водню і C₁-C₄-алкільної групи, кожний з X¹ і X⁴ незалежно вибирають з групи, яка складається з атома водню, атома галогену і C₁-C₄-алкільної групи, кожний з X⁵ і X⁶ незалежно означає атом водню або C₁-C₄-алкільну групу або Z¹ і X⁵ можуть утворювати ненасичений зв'язок при сполученні один з одним,Q означає атом водню або групу -A-B, в якій A вибирають із групи, яка складається з -SO₂-, -CO- та -CH₂CO-,B вибирають із групи, яка складається з C₁-C₈-алкільної групи, C₃-C₈-циклоалкільної групи та групи формули (V)де Y вибраний з групи, яка складається з атома галогену, нітрогрупи, C₁-C₄-алкільної групи, C₁-C₄-алкоксигрупи та C₁-C₄-галогеналкільної групи, і m є числом 0, 1 або 2, і

n означає 0, 1 або 2,

або його сіль

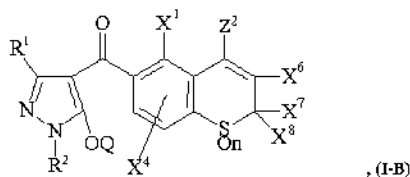
3 Похідне піразолу формули (I-A) або його сіль за п 2, де Z¹ означає C₁-C₄-алкільну групу і Z² означає атом водню або C₁-C₄-алкільну групу4 Похідне піразолу формули (I-A) або його сіль за п 2, де кожний з X¹ і X⁴ незалежно означає C₁-C₄-алкільну групу

5 Похідне піразолу за п 1 формули (I-B)

(13) C2

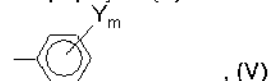
(11) 51645

(19) UA



(I-B)

де
 R^1 означає атом водню або C_1 - C_4 -алкільну групу,
 R^2 означає C_1 - C_4 -алкільну групу,
 Z^2 вибирають із групи, яка складається з атома водню і C_1 - C_4 -алкільної групи,
кожний з X^1 і X^4 незалежно вибирають із групи, яка складається з атома водню, атома галогену і C_1 - C_4 -алкільної групи,
кожний з X^6 , X^7 і X^8 незалежно означають атом водню або C_1 - C_4 -алкільну групу,
 Q означає атом водню або групу -A-B,
в якій A вибирають із групи, яка складається з - SO_2 -, -CO- та - CH_2CO -,
B вибирають із групи, яка складається з C_1 - C_8 -алкільної групи, C_3 - C_8 -циклоалкільної групи та групи формули (V)



(V)

де Y вибирають з групи, яка складається з атома галогену, нітрогрупи, C_1 - C_4 -алкільної групи, C_1 - C_4 -алкоксигрупи та C_1 - C_4 -галогеналкільної групи, і m є числом 0, 1 або 2,

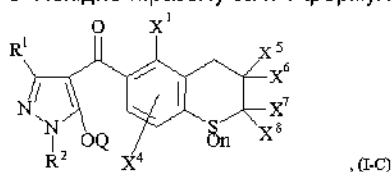
n = 0, 1 або 2,

або його сіль

6 Похідне піразолу формули (I-B) або його сіль за п 5, де n = 0

7 Похідне піразолу формули (I-B) або його сіль за п 5, де кожний з X^1 і X^4 незалежно означає C_1 - C_4 -алкільну групу

8 Похідне піразолу за п 1 формули (I-C)

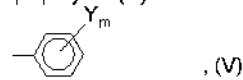


(I-C)

де
 R^1 означає атом водню або C_1 - C_4 -алкільну групу,
 R^2 означає C_1 - C_4 -алкільну групу,
кожний з X^1 і X^4 незалежно вибирають із групи, яка складається з атома водню, атома галогену і C_1 - C_4 -алкільної групи,
кожний з X^5 , X^6 , X^7 і X^8 незалежно означає атом водню або C_1 - C_4 -алкільну групу або X^5 і X^7 можуть утворювати ненасичений зв'язок при сполученні один з одним,

Q означає атом водню або групу -A-B,
в якій A вибирають із групи, яка складається з - SO_2 -, -CO- та - CH_2CO -,

B вибирають із групи, яка складається з C_1 - C_8 -алкільної групи, C_3 - C_8 -циклоалкільної групи і групи формули (V)



(V)

де Y вибирають з групи, яка складається з атома галогену, нітрогрупи, C_1 - C_4 -алкільної групи, C_1 - C_4 -

алкоксигрупи та C_1 - C_4 -галогеналкільної групи, і m є числом 0, 1 або 2,

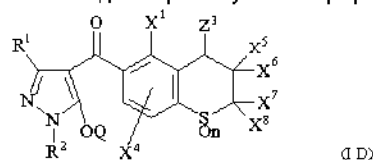
n = 0, 1 або 2,

або його сіль

9 Похідне піразолу формули (I-C) або його сіль за п 8, де X^1 означає C_1 - C_4 -алкільну групу і X^4 означає атом водню або C_1 - C_4 -алкільну групу

10 Похідне піразолу формули (I-C) або його сіль за п 8, де n = 0 або 2

11 Похідне піразолу за п 1 формули (I-D)



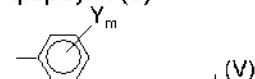
(I-D)

де
 R^1 означає атом водню або C_1 - C_4 -алкільну групу,
 R^2 означає C_1 - C_4 -алкільну групу,
 Z^3 означає C_1 - C_4 -алкільну групу,
кожний з X^1 і X^4 незалежно вибирають із групи, яка складається з атома водню, атома галогену і C_1 - C_4 -алкільної групи,
кожний з X^5 , X^6 , X^7 і X^8 незалежно означає атом водню або C_1 - C_4 -алкільну групу або X^5 і X^7 можуть утворювати ненасичений зв'язок при сполученні один з одним,

Q означає атом водню або групу -A-B,

в якій A вибирають із групи, яка складається з - SO_2 -, -CO- та - CH_2CO -,

B вибирають із групи, яка складається з C_1 - C_8 -алкільної групи, C_3 - C_8 -циклоалкільної групи і групи формули (V)



(V)

де Y вибирають з групи, яка складається з атома галогену, нітрогрупи, C_1 - C_4 -алкільної групи, C_1 - C_4 -алкоксигрупи та C_1 - C_4 -галогеналкільної групи, і m є числом 0, 1 або 2,

n = 0, 1 або 2,

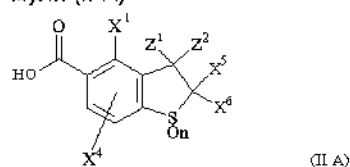
або його сіль

12 Похідне піразолу формули (I-D) або його сіль за п 11, де кожний з X^1 і X^4 незалежно означає C_1 - C_4 -алкільну групу

13 Похідне піразолу формули (I-D) або його сіль за п 11, де Z^3 означає C_1 - C_4 -алкільну групу

14 Похідне піразолу формули (I-D) або його сіль за п 13, де Z^3 означає метил або етил

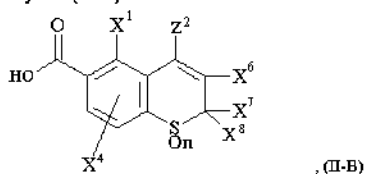
15 Похідне ароматичної карбонової кислоти формули (II-A)



(II-A)

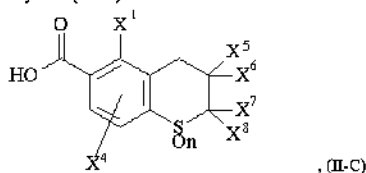
де
кожний з X^1 і X^4 незалежно означає атом галогену або C_1 - C_4 -алкільну групу,
кожний з Z^1 і Z^2 незалежно вибирають з групи, яка складається з атома водню і C_1 - C_4 -алкільної групи,
кожний з X^5 і X^6 незалежно означає атом водню або C_1 - C_4 -алкільну групу або Z^1 і X^5 можуть утворювати ненасичений зв'язок при сполученні один з

одним, і $n = 0, 1$ або 2 , або його сіль, які є проміжними сполуками для одержання сполук за п 2
16 Похідне ароматичної карбонової кислоти формули (II-B)



де Z^2 вибирають із групи, яка складається з атома водню і C_1 - C_4 -алкільної групи, кожний з X^1 і X^4 незалежно вибирають із групи, яка складається з атома водню, атома галогену і C_1 - C_4 -алкільної групи, кожний з X^6 , X^7 і X^8 незалежно означає атом водню або C_1 - C_4 -алкільну групу, $n = 0, 1$ або 2 , або його сіль, які є проміжними сполуками для одержання сполук за п 5

17 Похідне ароматичної карбонової кислоти формули (II-C)



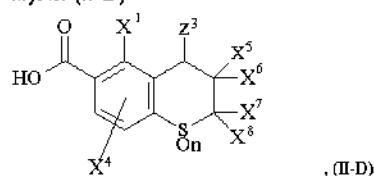
де

кожний з X^1 і X^4 незалежно вибирають із групи, яка складається з атома водню, атома галогену і C_1 - C_4 -алкільної групи, кожний з X^5 , X^6 , X^7 і X^8 незалежно означає атом водню або C_1 - C_4 -алкільну групу або X^5 і X^7 можуть утворювати ненасичений зв'язок при сполученні один з одним, і

$n = 0, 1$ або 2 ,

або його сіль, які є проміжними сполуками для одержання сполук за п 8

18 Похідне ароматичної карбонової кислоти формули (II-D)



де

Z^3 означає C_1 - C_4 -алкільну групу, кожний з X^1 і X^4 незалежно вибирають із групи, яка складається з атома водню, атома галогену і C_1 - C_4 -алкільної групи, кожний з X^5 , X^6 , X^7 і X^8 незалежно означає атом водню або C_1 - C_4 -алкільну групу або X^5 і X^7 можуть утворювати ненасичений зв'язок при сполученні один з одним, і

$n = 0, 1$ або 2 ,

або його сіль, які є проміжними сполуками для одержання сполук за п 11

19 Гербіцид, який містить як активний інгредієнт похідне піразолу, або його сіль за будь-яким з пунктів 1 - 14

Даний винахід належить до нових похідних піразолу, гербіцидів, які включають похідні піразолу як активні інгредієнти, та проміжних продуктів, придатних для одержання похідних піразолу

Технічні передумови та проблеми, які вирішує даний винахід

Гербіциди є надзвичайно важливими хімікаліями для економії витрат у боротьбі з бур'янами та покращення урожаю сільськогосподарських та садових культур, і тому інтенсивно вивчалися та розроблялися впродовж багатьох років, результатом чого були запропоновані для практичного використання різноманітні гербіциди. Однак, на сьогодні все ще бажаною є розробка нових продуктів з високою гербіцидною ефективністю, зокрема таких, які спроможні вибірково знищувати лише бур'яни за низьких робочих доз та відсутності фітотоксичності у відношенні сільськогосподарських культур

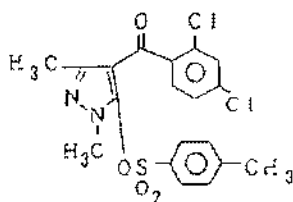
Під час вирощування кукурудзи та ін. звичайно застосовували гербіцид на основі триазину, такий, як алахлор та метлахлор. Однак, атразин виявляє низьку ефективність у відношенні трав'яних бур'янів та, з іншого боку, алахлор та метлахлор виявляють низьку ефективність у відношенні широколистяних бур'янів. Тому сьогодні важко боротися зі злаковими та широколистяними бур'янами одночасно

но за допомогою одного гербіциду. Крім того, застосування вищезгаданих гербіцидів є небажаним у зв'язку з проблемою навколишнього середовища, яка виникає з причини необхідності високої норми витрати цих гербіцидів

Відомо, що у зрошуваному (затоплюваному) рисовому полі різноманітні бур'яни, однорічні злаки, такі як куряче просо, однорічні бур'яни родини осокових (Cyperaceae), такі як зонтик, однорічні широколистяні бур'яни, такі як монохорія та ротала крилата, та багаторічні бур'яни, такі як Sagittaria rugosa, рдест, східний водяний подорожник, очерет, болотниця голчаста, ситничок ізній, чилим (водяний горіх), стрілиця і таволга ростуть разом з культурою рису, і під час його культивування дуже важливо ефективно боротися з цими бур'янами за низьких доз гербіцидів у зв'язку з забрудненням навколишнього середовища та без прояву фототоксичності у відношенні рису паллі. Взагалі відомо, що сполуки, які мають гербіцидну ефективність у відношенні курячого проса, є фототоксичними для рису паллі, і особливо важливим є розробити хімічний препарат, який має високу гербіцидну ефективність у відношенні курячого проса як трав'яного бур'яну і має чудову міжродову вибірність між рисом та курячим просом

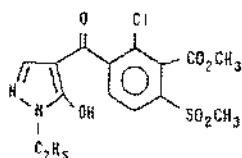
Між тим, відомо, що специфічні 4-

бензоіпіразоли мають гербіцидну ефективність [JP-A-63-122672, JP-A-63-122673, JP-A-63-170365, JP-A-1-52759, JP-A-2-173 та JP-A-2-288866] і пірозопат наступної хімічної формули входить у число гербіцидів, які сьогодні є на ринку



Далі, сполука(A), типовий приклад похідних 4-бензоіпіразолу описаних у вищезгаданих публікаціях, має наступну хімічну формулу [Сполука №35 у JP-A-2-173]

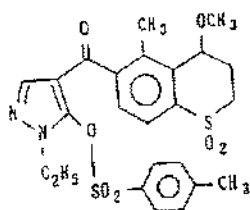
Сполука(A) Сполука №35, описана у JP-A-2-173



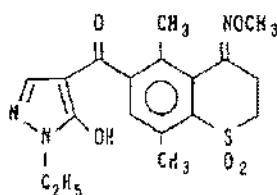
Вищезгадані похідні 4-бензоіпіразолу мають гербіцидну активність, хоча ця активність є практично недостатньою. Зокрема, їх гербіцидна активність у відношенні злакових бур'янів, таких як кураче просо та лисохвіст, є дуже низькою. За їх використання як гербіциду в затоплюваному рисовому полі вони можуть виявляти фототоксичність у відношенні рису падаї, тому що мають низьку вибірність між рисом і трав'яними бур'янами.

Тому дані заявники запропонували похідні піразолу, які мають тіохроманове кільце, та зареєстрували відповідні патентні заявки [JP-A-185526 та International Laid-open Patent Publication WO93/18031]. Типовими прикладами(B) та (C) сполук, які описані у вищезгаданих первинних заявках, є наступні сполуки.

Сполука(B) Сполука №66, описана в International Laid-open Patent Publication WO93/18031



Сполука(C) Сполука №b - 3, описана у JP-A-185526



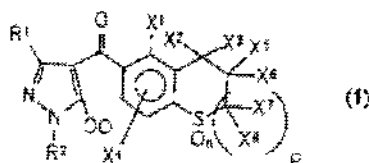
Вищенаведені сполуки мають високу гербіци-

дну активність, хоча вони можуть бути вдосконалені у відношенні безпеки для затоплюваного рису.

Даний винахід було зроблено у зв'язку з вищенаведеними обставинами, і його метою є забезпечення похідних піразолу, які спроможні контролювати широкий діапазон суходольних бур'янів та бур'янів затоплюваного рисового поля, зокрема кураче просо в рисовому полі, за низької дози без прояву фототоксичності у відношенні таких культур, як кукурудза, рис та ін., забезпечення гербіциду, який містить таке похідне піразолу, та проміжного продукту для одержання похідного піразолу.

Опис винаходу

Першим аспектом даного винаходу є похідне піразолу формули(1)



де,

R¹ означає атом водню або C₁~C₄-алкільну групу,

R² означає C₁~C₄-алкільну групу,

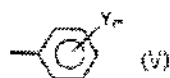
X¹ вибрано з групи, яка складається з атома водню, атома галогену та C₁~C₄-алкільної групи,

кожний із X², X³, X⁵, X⁶, X⁷ і X⁸, незалежно, означає атом водню або C₁~C₄-алкільну групу, або X² і X⁵ можуть утворювати ненасичений зв'язок шляхом сполучення один з одним або X⁵ і X⁷ можуть утворювати ненасичений зв'язок шляхом сполучення один з одним,

X⁴ вибрано з групи, яка складається з атома водню, атома галогену та C₁~C₄-алкільної групи,

O означає атом водню або групу -A-B, в якій A вибрано з групи, яка складається з -SO₂, -CO- та -CH₂CO-,

B вибрано з групи, яка складається з C₁~C₄-алкільної групи, C₃~C₈-циклоалкільної групи та групи формули



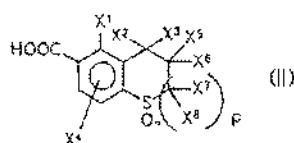
де Y вибрано з групи, яка складається з атома галогену, нітрогрупи, C₁~C₄-алкільної групи, C₁~C₄-алкоксигрупи та C₁~C₄-галогеналкільної групи і m є числом 0, 1 або 2,

n означає 0, 1 або 2 і

p означає 0 або 1, за умови, що, коли X² і X³ обидва означають C₁~C₄-алкільні групи і коли p означає 1, тоді виключено випадок, коли X⁵, X⁶, X⁷ і X⁸ усі є атомами водню, або його сіль.

Другим аспектом даного винаходу є гербіцид, який містить похідне піразолу вищенаведеної формули (1) та/або його сіль як активний інгредієнт.

Далі, третім аспектом даного винаходу є похідне ароматичної карбонової кислоти формули (II), яке використовується для одержання похідного піразолу формули (1),

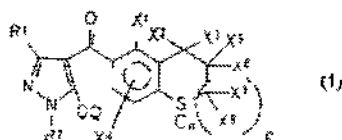


де X^1 вибрано з групи, яка складається з атома галогену та $C_1\sim C_4$ -алкільної групи,

кожний з X^2, X^3, X^5, X^7, X^8 , незалежно, означає атом водню або $C_1\sim C_4$ -алкільну групу або X^2 і X^5 можуть утворювати ненасичений зв'язок шляхом сполучення один з одним або X^5 і X^7 можуть утворювати ненасичений зв'язок шляхом сполучення один з одним,

X^4 вибрано з групи, яка складається із атома водня, атома галогену та $C_1\sim C_4$ -алкільної групи, p означає 0, 1 або 2 і r означає 0 або 1, за умови, що, коли X^2 і X^3 обидва означають $C_1\sim C_4$ -алкільні групи і коли p означає 1, тоді виключено випадок, коли X^5, X^6, X^7 і X^8 усі є атомами водню, або його сіль

Бажані варіанти для експлуатації винаходу
Нове похідне піразолу формули (1)



У формулі(1) R^1 означає атом водню або $C_1\sim C_4$ -алкільну групу, переважно атом водню R^2 означає $C_1\sim C_4$ -алкільну групу $C_1\sim C_4$ -алкільна група як R^1 і R^2 , кожна, включає метил, пропильні групи, такі як н-пропіл та ізопропіл, та бутильні групи, такі як н-бутил та ізобутил, $C_1\sim C_4$ -алкільна група як R^2 переважно являє собою етил

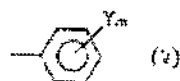
X^1 вибрано з групи, яка складається з атома водню, атома галогену та $C_1\sim C_4$ -алкільної групи. Атом водню як X^1 включає фтор, хлор, бром та йод $C_1\sim C_4$ -алкільна група як X^1 включає групи, описані для R^1 і R^2 X^1 переважно є $C_1\sim C_4$ -алкільною групою, більш переважно - метилом

Кожний з X^2, X^3, X^5, X^6, X^7 і X^8 , незалежно, означає атом водню або $C_1\sim C_4$ -алкільну групу, або X^2 і X^5 можуть утворювати ненасичений зв'язок шляхом сполучення один з одним, або X^5 і X^7 можуть утворювати ненасичений зв'язок шляхом сполучення один з одним $C_1\sim C_4$ -алкільна група включає групи, описані для R^1 і R^2 Переважно, кожен із цих замісників означає, незалежно, атом водню, метил або етил, або X^2 і X^5 утворюють подвійний зв'язок

X^4 вибрано з групи, яка складається з атома водню, атома галогену та $C_1\sim C_4$ -алкільної групи. Атом галогену включає атоми галогену, описані для X^1 , і $C_1\sim C_4$ -алкільна група включає групи, описані для R^1 і R^2 X^4 є переважно $C_1\sim C_4$ -алкільною групою, більш переважно - метилом Положення, в якому X^4 є замісником, переважно є положенням 7 на кільці бензо[*b*]тіофену, коли $p = 0$, та положенням 8 на кільці тіохроману, коли $p = 1$

Q означає атом водню або групу формули -A-

В, в якій А вибрано з групи, яка складається з $-SO_2-$, $-CO-$ і $-CH_2CO-$, і В вибрано з групи, яка складається з $C_1\sim C_4$ -алкільної групи, $C_3\sim C_8$ -циклоалкільної групи та групи формули(V)



$C_1\sim C_4$ -алкільна група як один варіант В включає метил, етил, пропіл, пентил, гексил, гептил і октил та алкільна група, яка має щонайменше 3 атоми вуглецю, може бути лінійною або розгалуженою Переважними є етил, н-пропіл або ізопропіл $C_3\sim C_8$ -циклоалкільна група як другий варіант В включає циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил і переважним є циклогексил

Далі, в групі формули(V) як другий варіант В Y є атомом водню, нітрогрупою, $C_1\sim C_4$ -алкільною групою, $C_1\sim C_4$ -алкоксигрупою або $C_1\sim C_4$ -галогеналкільною групою Атом галогену включає атоми галогену, описані для X^1 і X^4 $C_1\sim C_4$ -алкоксигрупа включає метокси, етокси, лінійну або розгалужену пропоксигрупу та лінійну або розгалужену бутоксигрупу $C_1\sim C_4$ -галогеналкільна група включає групи, одержані шляхом заміщенням атомів водню $C_1\sim C_4$ -алкільної групи, описаної для R^1 і R^2 , атомами галогену, описаними для X^1 і X^4 Конкретно, $C_1\sim C_4$ -галогеналкільна група включає $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CCl_3$ та $-CHCF_3$

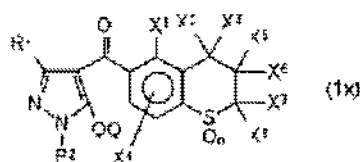
m , який означає число Y , є цілим числом 0, 1 або 2,

Одним із переважних варіантів комбінації А з В групи -A-B є, наприклад, варіант, коли А означає $-SO_2-$, В означає $C_1\sim C_4$ -алкільну групу або фенільну групу, заміщену 1 або 2 атомами галогену, нітрогрупою(групами), $C_1\sim C_4$ -алкільною групою(групами) або $C_1\sim C_4$ -алкоксигрупою(групами)(групу формули (V), у якій Y є атомом галогену, нітрогрупою, $C_1\sim C_4$ -алкільною групою або $C_1\sim C_4$ -алкоксигрупою та m є 1 або 2)

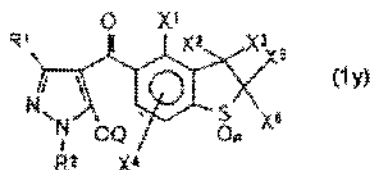
Іншим переважним варіантом комбінації А з В групи -A-B є варіант, коли А означає $-CO-$ або $-CH_2CO-$, В означає $C_1\sim C_4$ -алкільну групу або заміщену галогеном або незаміщену галогеном фенільну групу(групу формули (V), у якій Y є атомом галогену та m є 0, 1 або 2)

n означає число атомів кисню та є цілим числом 0, 1 або 2 Тобто, коли n означає 0, то представлено сульфід Коли n означає 1, представлено сульфоксид Коли n означає 2, представлено сульффон

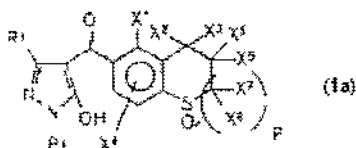
p означає ціле число 0 або 1 Коли p означає 1, похідне піразолу загальної формули (1) являє похідне піразолу загальної формули (1x)



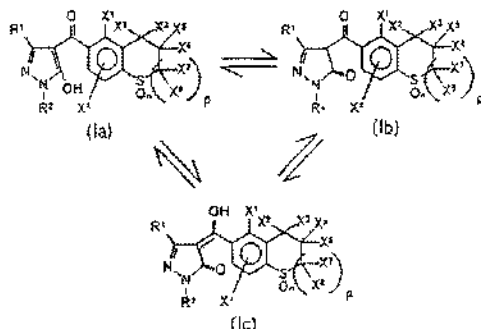
Коли p означає 0, похідне піразолу загальної формули(1) являє собою похідне піразолу загальної формули (1y)



Похідне піразолу загальної формули (1), у який Q означає водень, тобто, сполука формули (1a),



може мати наступні три структури внаслідок таутомерії, і похідне піразолу даного винаходу включає всі вищенаведені структури



Далі, похідне піразолу формули(1a) є кислотною сполукою і може легко перетворюватись у сіль шляхом обробки основою. Похідне піразолу даної сполуки включає також таку сіль. Основа може бути вибрана з відомих основ без ніяких проблем, хоча приклади такої основи включають органічні основи, такі, як аміни та аніліни, і неорганічні основи, такі, як сполуки натрію та сполуки калію. Аміни включають моноалкіламіни, діалкіламіни та триалкіламіни. Алкільною групою цих алкіламінів є, як правило, C_1 - C_4 -алкільна група. Аніліни включають анілін, моноалкіланілін та діалкіланілін. Алкільною групою цих алкіланілінів є, як правило, C_1 - C_4 -алкільна група. Сполуки натрію включають гідроксид натрію та карбонат натрію, а сполуки калію включають гідроксид калію та карбонат калію.

Гербіцид даного винаходу містить нове похідне піразолу формули(1) та/або його сіль як активний інгредієнт. Гербіцид може бути приготовано шляхом змішування цих сполук з рідким носієм, таким, як розчинник, або твердим носієм, таким, як тонкоподрібнений порошок мінералу, з одержанням порошку, що може змочуватись, концентрату, який можна емульгувати, дусту або гранул. Під час приготування препаративної форми гербіцидові надають емульгуючих властивостей, здатності до утворення дисперсій і до розпилювання шляхом

додання поверхнево-активної речовини

За використання гербіциду даного винаходу у формі порошку, що може змочуватись, як правило, використовують композицію, приготовану змішуванням 10 - 50%ваг похідного піразолу та/або його солі даного винаходу 40 - 88%ваг твердого носія та 2 - 5%ваг поверхнево-активної речовини. Далі, за використання його у формі концентрату емульсії, як правило, його готують шляхом змішування 20 - 50%ваг похідного піразолу та/або його солі даного винаходу, 35 - 75%ваг розчинника і 5 - 15%ваг поверхнево-активної речовини.

З іншого боку, за його використання у формі дусту, як правило, його готують шляхом змішування 1 - 15%ваг похідного піразолу та/або його солі даного винаходу, 80 - 97%ваг твердого носія та 2 - 5%ваг поверхнево-активної речовини. Далі, за його використання у формі гранул змішують 1 - 15%ваг похідного піразолу та/або його солі даного винаходу, 80 - 97%ваг твердого носія та 2 - 5%ваг поверхнево-активної речовини.

Вищезазначений твердий носій може бути вибраний із тонких мінеральних порошоків, які включають оксиди, такі, як діатомова земля та гашене вапно, фосфати, такі, як апатит, сульфати, такі, як гіпс, і силікати, такі, як тальк, піроферрит, глина, каолін, бентоніт, активована кислотою глина, біла сажа, порошкоподібний кварц і порошкоподібний діоксид кремнію.

Розчинник вибирають з органічних розчинників, і характерні приклади органічних розчинників включають ароматичні вуглеводні, такі, як бензол, толуол та ксилол, хлоровані вуглеводні, такі, як о-хлортолуол, трихлоретан і трихлоретилен, спирти, такі, як циклогексанол, аміловий спирт і етиленгліколь, кетони, такі, як ізофорон, циклогексанон і циклогексеніл-циклогексанон, прості ефіри, такі, як бутилцелюлоза, диетиловий ефір і метилетиловий ефір, складні ефіри, такі, як ізопропилацетат, бензил-ацетат і метилфталат, амід, такі, як диметилформамід, та їх суміші.

Далі, поверхнево-активні речовини можуть бути вибрані з аніоногенних, неіоногенних, катіоногенних і амфотерних(амінокислота і бетаїн) поверхнево-активних речовин.

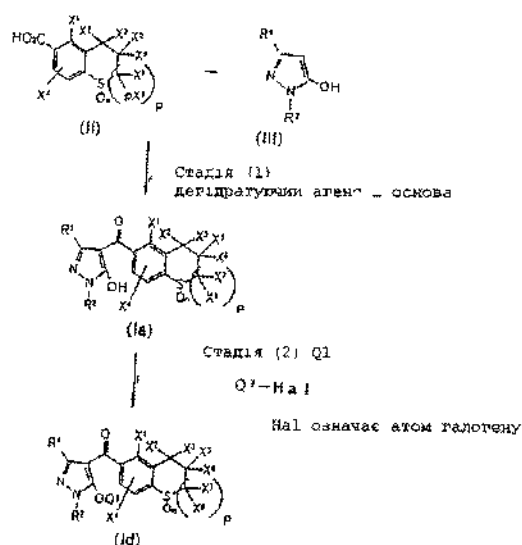
У комбінації з похідним піразолу вищенаведеної загальної формули(1) та/або його сіллю гербіцид даного винаходу може містити як активний інгредієнт інший гербіцидно-активний компонент. Цей "інший" гербіцидно-активний компонент може бути вибраний з відомих гербіцидів, таких, як феноксигербіциди, гербіциди на основі дифенілового ефіру, триазину, сечовини, карбамату, тіокарбамату, кислого аніліду, піразолу, фосфорної кислоти, сульфонілсечовини та оксадіазону. Інший гербіцидно активний компонент може бути придатним чином вибраний із вищеперелічених гербіцидів.

Далі, гербіцид даного винаходу може містити, в разі необхідності, інсектицид, фунгіцид, регулятор росту рослин та добриво.

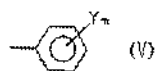
Похідне піразолу формули(1), заявлене в даному винаході, одержують наступними способами (1) і (2).

Далі докладно пояснюється спочатку спосіб (1) одержання похідного піразолу.

Спосіб (1) одержання похідного піразолу



У вищевизначеній схемі реакцій Q¹ є групою -A-B, в якій A вибрано з групи, яка складається з -SO₂, -CO- та -CH₂CO-, B вибрано з групи, яка складається з C₁-C₄-алкільної групи, C₃-C₈-циклоалкільної групи та групи формули



де Y вибрано з групи, яка складається з атома галогену, нітрогрупи, C₁-C₄-алкільної групи, C₁-C₄-алкоксигрупи та C₁-C₄-галогеналкільної групи, і m означає число Y і є цілим числом 0, 1 або 2. Далі, R¹, R², X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸, p і n мають значення, визначені раніше в загальній формулі (1), а Hal означає атом водню.

Далі буде пояснено за кожною стадією спосіб одержання (1).

Стадія 1

Сполука формули (II) і сполука формули (III) взаємодіють одна з одною в інертному розчиннику за присутності дегідратуючого агента, такого, як ДЦК(N,N'-дициклогексилкарбодимід), КДІ(1,1-карбонілдімідазол) або ЕДК(1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодимід), і основи з утворенням похідного піразолу формули(1a).

Кількість сполуки формули (III) дорівнює переважно 1,0 - 3,0 моль на моль сполуки формули (II). Далі, кількість дегідратуючого агента дорівнює переважно 1,0 - 1,5 моль на моль сполуки формули (II). Тип основи не обмежується особливо, хоча найкращим є карбонат калію чи карбонат натрію. Кількість основи дорівнює переважно 0,5 - 2,0 моль на моль сполуки формули (II). Розчинник для цієї реакції не обмежується особливо, якщо він є інертним відносно реакції. Розчинник переважно вибирають з ацетонітрилу, 1,4-диоксану, трет-амілового спирту, трет-бутилового спирту та ізопропілового спирту. Температура реакції може бути вибрана в діапазоні від 0°C до точки кипіння розчинника, хоча найкращою є температура близько 80°C. Час реакції 1 - 48 год, хоча, як правило, він становить близько 8 годин.

Як проміжний продукт реакції утворюється складний ефір, який може бути вилучений такими засобами, як колонкова хроматографія на силікагелі, хоча звичайно цю реакцію проводять без вилучення ефірного проміжного продукту. За вилученням ефірного проміжного продукту до нього додають основи для подальшого проходження цієї реакції, в результаті якої можна одержати цільове похідне піразолу(1a). Кількість основи, використана в цьому випадку, дорівнює 0,5 - 3,0 еквівалентів, переважно 0,5 - 1,5 еквівалентів відносно ефірного проміжного продукту. Температура реакції звичайно 80 - 150°C, переважно 100 - 120°C. Час реакції звичайно 0,5 - 8 годин, переважно приблизно 1 - 2 години.

Після завершення цієї реакції, згідно загальноновживаного способу, розчинник відганяють, залишок розділяють на шари органічним розчинником і водою, водяний шар нейтралізують кислотою, такою, як соляна кислота, і екстрагують етилацетатом, органічний шар сушать над дегідратуючим агентом(висушником), таким, як безводний сульфат натрію, і розчинник відганяють з одержанням цільового похідного піразолу(1a).

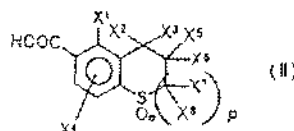
Стадія 2

Сполука(1a), одержана у стадії 1, взаємодіє з Q¹-Hal(IV) (де Q¹ і Hal мають визначені раніше значення) в інертному розчиннику за присутності основи з утворенням сполуки(1o).

У цій стадії молярне відношення сполуки (1a) до сполуки (IV) дорівнює переважно 1:1 - 1:3. Для збирання галоїдоводню, який утворюється як побічний продукт реакції, використовують переважно основу, таку, як карбонат натрію, карбонат калію, триетиламін або піридин, щонайменше в еквімолярній кількості відносно вихідного матеріалу формули (1a). Температуру реакції встановлюють переважно в діапазоні від кімнатної температури до точки кипіння розчинника. Розчинником, який застосовується в цій реакції, можуть бути ароматичні вуглеводні, такі, як бензол і толуол, прості ефіри, такі, як диетиловий ефір, кетони, такі, як метилетилкетон, і галогеновані вуглеводні, такі, як метиленхлорид і хлороформ. Можна використати також двофазний розчинник, який складається з вищезазначеного розчинника і води. В цьому випадку більш бажаний результат може бути одержаний шляхом додання каталізатора фазового переносу, такого, як кроун-ефір або хлорид бензилтриетиламонію, до реакційної системи.

Після завершення цієї реакції, згідно загальноновживаного способу, реакційну суміш розділяють на шари, кінцевий продукт екстрагують із водяного шару органічним розчинником, таким, як дихлорметан, органічний шар дегідратують, і потім розчинник відганяють, за допомогою чого може бути вилучено цільове похідне піразолу.

Похідне ароматичної карбонової кислоти (II), використане для реакції зі сполукою формули (III) у вищезазначеному способі,



де X^1 вибраний із групи, яка складається з атома водню, атома галогену і $C_1\sim C_4$ -алкільної групи, кожний із X^2, X^3, X^5, X^6, X^7 та X^8 , незалежно, означає атом водню або $C_1\sim C_4$ -алкільну групу або X^2 та X^5 можуть утворювати ненасичений зв'язок шляхом сполучення один з одним або X^5 та X^7 можуть утворювати ненасичений зв'язок шляхом сполучення один з одним,

X^4 означає атом водню, атом галогену або $C_1\sim C_4$ -алкільну групу,

n означає 0, 1 або 2, і

p означає 0 або 1,

за умови, що, коли X^2 та X^3 обидва означають $C_1\sim C_4$ -алкільні групи й коли p означає 1, то виключено випадок, коли X^5, X^6, X^7 та X^8 усі є атомами водню,

є новою сполукою, не описаною в літературі, і це похідне ароматичної карбонової кислоти формули (II) є застосовним як проміжний продукт для одержання похідного піразолу даного винаходу.

Характерні приклади $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7$ та X^8 у формулі (II) включають вищеописані для похідного піразолу формули (I)

Похідне ароматичної карбонової кислоти формули (II) є кислотною речовиною та може легко перетворюватись у сіль шляхом обробки його основою. Ця сіль також є включеною до похідного ароматичної карбонової кислоти даного винаходу. Основа може бути вибрана з відомих основ без ніяких обмежень. Наприклад, основи включають органічні основи, такі, як аміни та аніліни, і неорганічні основи, такі, як сполуки натрію та сполуки калію. Аміни включають моноалкіламін, діалкіламін та триалкіламін. Алкільною групою цих алкіламінів є, як правило, $C_1\sim C_4$ -алкільна група. Аніліни включають анілін, моноалкіланілін та діалкіланілін. Алкільною групою цих алкіланілінів є, як правило, $C_1\sim C_4$ -алкільна група. Сполуки натрію включають гідроксид натрію та карбонат натрію, а сполуки калію включають гідроксид калію та карбонат калію.

Похідне ароматичної карбонової кислоти загальної формули (II), у якій p означає 1 (де X^2 та X^5 не з'єднані один з одним і X^5 та X^7 не з'єднані один з одним), може бути одержано способами, показаними в наступних схемах реакцій 1 - 5

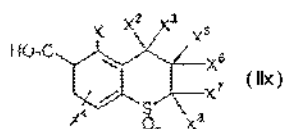
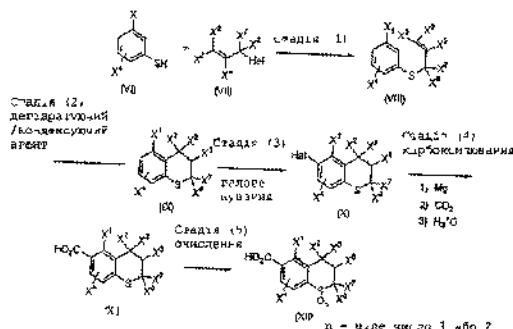


Схема одержання 1

Схема одержання 1 показує спосіб одержання похідного ароматичної карбонової кислоти загальної формули (IIx), де X^6 є воднем



У вищенаданій схемі одержання $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$ і Hal мають вищевказані значення

Тіофенол формули (VI) як вихідний матеріал може бути одержаний відомим способом (наприклад, "Shin-Jikken Kagaku Koza 14, Syntheses and Reactions of Organic Compounds, 111, page 1, 704, chap. 8 1, Thiols, f Synthesis through dithiocarbonate ester", Mazuren, issued Feb 22, 1986)

Стадія 1

Вихідний матеріал формули (VI) та сполука формули (VII) взаємодіють один з одним в інертному розчиннику, такому, як ацетон, диетилловий ефір або диметилформамід за присутності основи, такої, як безводний карбонат калію, гідроксид натрію, гідроксид калію, безводний карбонат натрію або триетиламін, з утворенням сполуки формули (VIII). Сполука формули (VIII) та основу використовують у кількостях 1,0 - 1,5 мол екв і 1,0 - 1,5 мол екв, відповідно, відносно вихідного матеріалу формули (VI). Звичайно, температура реакції дорівнює переважно 0 - 80°C, і час реакції дорівнює переважно приблизно, 0 - 8 годинам.

Стадія 2

Сполуку формули (VIII) замикають у кільце або циклізують доданням дегідратуючо-конденсуючого агенту, такого, як поліфосфорна кислота, сірчана кислота або пентаоксид фосфору, з одержанням сполуки формули (IX) (похідного тіохроману). Кількість дегідратуючо-конденсуючого агенту дорівнює 1 - 10 мол екв відносно сполуки формули (VIII). Як правило, температура реакції дорівнює переважно приблизно 0 - 100°C, і час реакції становить переважно приблизно 1 - 8 годин.

Стадія 3

Галогенуючий реагент, такий, як бром, сульфурилхлорид або хлор, реагує зі сполукою формули (IX) за присутності розчинника, такого, як метиленхлорид, хлороформ або чотирихлористий вуглець, з утворенням сполуки формули (X), де галоген є замісником у положенні 6. Звичайно, температура реакції дорівнює переважно приблизно 0 - 80°C, і час реакції дорівнює переважно приблизно 1 - 80 годинам.

Стадія 4

Сполука формули (X) взаємодіє з магнієм (Mg) з утворенням реактиву Гріньяра, і діоксид вуглецю (CO_2) взаємодіє з ним з утворенням сполуки (XI) (n = 0, сульфідна сполука), яка є похідним ароматичної карбонової кислоти формули (IIx), де карбоксильна група є введеною в положення 6, забезпеченим даним винаходом. Розчинник переважно вибирають із простих ефірів, таких, як диетилловий

ефір і тетрагідрофуран. Температура реакції дорівнює переважно 0 - 70°C, особливо переважно 20 - 60°C. Час реакції становить, як правило, приблизно 1 - 7 годин.

Кількість магнію(Mg) для одержання реактиву Гріньяра дорівнює переважно 1,1 - 3,5мол екв відносно сполуки формули (X). Реакцію Гріньяра переважно проводять за присутності одночасно алкілідодиду, такого, як метилідодид, або ж алкілбромиду, такого, як етилбромід, тому що реакція в цьому випадку протікає добре. Кількість галогенованого алкілу, використаного в цьому випадку, дорівнює переважно 0,1 - 2,5мол екв відносно сполуки формули (X).

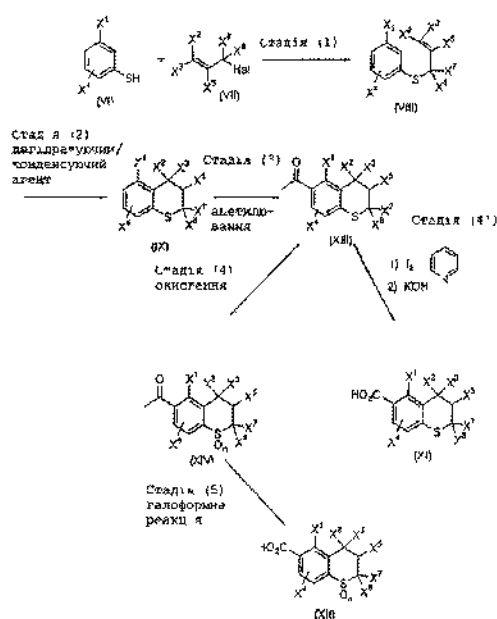
Реакцію між реактивом Гріньяра і диоксидом вуглецю(CO₂) проводять введенням диоксиду вуглецю з газового контейнера в реактив Гріньяра або введенням диоксиду вуглецю, який генерується сухим льодом(твердий диоксид вуглецю), в реактив Гріньяра. Сухий лід можна додавати безпосередньо до реактиву Гріньяра для реакції.

Стадія 5

Окислювач(наприклад, пероксид водню, перцтова кислота або метаперіодат натрію) реагує зі сполукою формули (XI) (сполукою формули (IIx), у якій n = 0, сульфідною сполукою) в розчиннику (наприклад, оцтовій кислоті, воді або метанолі) з утворенням сполуки (XII) (n = 1, сульфоксидна сполука / n = 2, сульфонова сполука), яка є похідним ароматичної карбонової кислоти формули (IIx), яке забезпечується даним винаходом. За реакції сполуки (XI) з 1 еквівалентом окислювача одержують сульфоксидну сполуку(сполуку (XII)), в якій n = 1. За реакції сполуки (XI) з 2 еквівалентами окислювача одержують сульфон(сполуку (XII)), в якій n = 2.

Схема одержання 2

Схема одержання 2 також показує спосіб одержання похідного ароматичної карбонової кислоти загальної формули (IIx), у якому X⁶ являє собою водень.



Стадії 1 і 2

Стадії 1 і 2 одержання сполуки (IX) з вихідного матеріалу (IV) через сполуку (VII) є такими ж, що й під час одержання сполуки (IX) із сполуки (VI) у схемі 1.

Стадія 3

Кислота Льюїса, така, як хлорид алюмінію, хлорид цинку або хлорид заліза, або "протонові" кислоти, такі, як фтористий водень, сірчана кислота або фосфорна кислота, і ацетилхлорид, взаємодіють зі сполукою формули (IX) за присутності розчинника, такого, як дихлорметан, нітрометан, ацетонитрид або бензол, з утворенням сполуки (XIII), яка має ацетильну групу, введену в його положення 6. Кількість кислоти Льюїса або "протонової" кислоти дорівнює 1,0 - 1,5мол екв відносно сполуки формули (IX), і кількість ацетилхлориду дорівнює 1,0 - 1,5мол екв відносно сполуки формули (XI). Звичайно, температура реакції дорівнює переважно приблизно 0 - 80°C, і час реакції становить переважно приблизно 1 - 8 годин.

Стадія 4

Окислювач(наприклад, пероксид водню, перцтова кислота або метаперіодат натрію) реагує зі сполукою (XIII)(сульфідом) у розчиннику(наприклад, оцтовій кислоті, воді або метанолі) з утворенням сполуки (XIV), (n = 1, сульфоксидна сполука / n = 2, сульфонової сполуки). За реакції сполуки (XIII) з 1 еквівалентом окислювача одержують сульфоксидну сполуку(сполуку (XIV), в якій n = 1). За реакції сполуки (XIII) з 2 еквівалентами окислювача одержують сульфонову сполуку(сполуку (XIV), в якій n = 2).

Стадія 4'

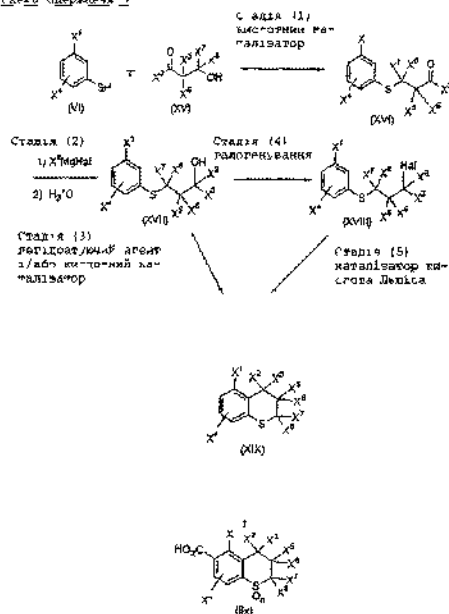
Спосіб перетворення метилкетогрупи(ацетильної групи) в положенні 8 у карбоксильну групу без окислення атома сірки (S) кільця тіохроману описано в J Am Chem Soc 66, page 1, 612(1944). Тобто, метилкетосполука формули (XIII) взаємодіє з йодом у пиридині й потім руйнується лугом, у результаті чого одержують сполуку (XI) (n = 0, сульфідна сполука), яка є похідним ароматичної карбонової кислоти формули (IIx), яке забезпечується даним винаходом.

Стадія 5

Метилкетосполуку (XIV) перетворюють на сполуку (XII) (n = 1, сульфоксидна сполука / n = 2, сульфонова сполука), яка є похідним ароматичної карбонової кислоти (IIx) даного винаходу, шляхом реакції метилкетосполуки (XIV) в галоформній реакції за присутності окислювача(наприклад, перманганату, хромової кислоти, галогену, кисню або сірчаної кислоти).

Похідне ароматичної карбонової кислоти загальної формули (IIx) можна одержати за наступною схемою одержання 3.

Схема одержання 3



Стадія 1

Тіофенол формули (VI) взаємодіє зі спиртом формули (XV) в ароматичному розчиннику, такому, як бензол або толуол, або галогенованому вуглеводневому розчиннику, такому, як дихлоретан або тетрафлоретан, за присутності кислотного каталізатора, такого, як сірчана кислота, п-толуолсульфокислота, метансульфокислота, мурашина кислота або оцтова кислота, з утворенням сполуки формули (XVI). Кількість спирту формули (XV) дорівнює 1,0 - 3,0 мол екв відносно тіофенолу формули (VI). Кількість кислотного каталізатора дорівнює 0,01 - 1,0 мол екв відносно тіофенолу. Як розчинник з тим же успіхом можна використати оцтову кислоту або мурашину кислоту. Температуру реакції можна встановити в діапазоні від кімнатної температури до точки кипіння розчинника, хоча звичайно вона знаходиться в межах від 50°C до 100°C.

Стадія 2

Реактив Гріньяра взаємодіє зі сполукою формули (XVI) з утворенням спирту формули (XVII). Реакція цієї стадії є добре відомою реакцією Гріньяра, і її деталі випущено.

Стадія 3

Це стадія, в якій депротуючий агент, такий, як поліфосфорна кислота, пентаоксид дифосфору (P_2O_5), сірчана кислота, або кислотний каталізатор, такий, як метансульфокислота або п-толуолсульфокислота, реагує зі спиртом формули (XVII) з утворенням сполуки формули (XVIII). Як розчинник може бути використаний ароматичний вуглеводень, такий, як бензол або толуол, або вуглеводневий розчинник, що містить галоген, такий, як дихлоретан або тетрафлоретан. Як розчинник можна також використати поліфосфорну кислоту або сірчану кислоту. Температуру реакції можна встановити в діапазоні від кімнатної температури до точки кипіння розчинника, хоча переважно вона знаходиться в межах від 50°C до 100°C.

Стадія 4

Це стадія, в якій галогенуючий агент, такий, як тіонілхлорид, оксихлорид фосфору або пентаоксид фосфору, взаємодіє зі спиртом формули (XVII) з утворенням сполуки, що містить галоген, формули (XVIII). Кількість галогенуючого агента дорівнює 1,0 - 1,5 мол екв відносно спирту формули (XVII). Розчинник спеціально не обмежують, якщо він є інертним відносно реакції, хоча його вибирають із розчинників, описаних у стадії 3. Як розчинник можна використати тіонілхлорид або оксихлорид фосфору. Температуру реакції можна встановлювати в діапазоні від кімнатної температури до точки кипіння розчинника, хоча звичайно її встановлюють у межах від 60°C до 80°C.

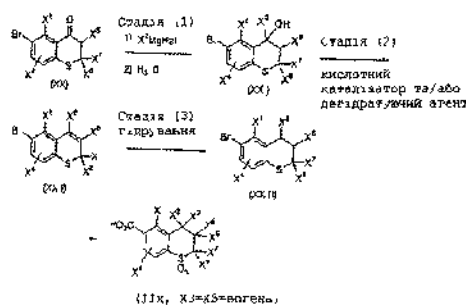
Стадія 5

Це стадія, в якій кислота Льюїса, така, як хлорид алюмінію, хлорид цинку або хлорид заліза, взаємодіє зі сполукою, що містить галоген, формули (XVIII) з утворенням сполуки формули (XIX). Переважно використовують хлорид алюмінію. Кількість кислоти Льюїса дорівнює 1,0 - 1,5 мол екв відносно сполуки формули (XVIII). Як розчинник переважно використовують галогенований вуглеводневий розчинник, такий, як метиленхлорид або дихлоретан. Температуру реакції можна встановлювати в діапазоні від кімнатної температури до точки кипіння розчинника, хоча реакція звичайно протікає добре приблизно за кімнатної температури.

Сполуку формули (XIX) одержують згідно вищеописаним стадіям, і наступні процедури проводять так, як у схемі одержання 1 або 2 з одержанням ароматичної карбонової кислоти загальної формули (I).

Схема одержання 4

Схема одержання 4 показує спосіб одержання похідного ароматичної карбонової кислоти загальної формули (II), у якому обидва X^1 і X^2 є атомами водню.



Стадія 1

Бромоване похідне тіохроман-4-ону (XX) як вихідний матеріал може бути одержано відомим способом, наприклад, способом, описаним у JP-A-58-198483 та International Laid-open Patent Publication WQ88/G6155. Реактив Гріньяра взаємодіє з бромованим похідним тіохроман-4-ону формули (XX) для перетворення його на похідне тіохроманолу формули (XXI). Реакція у цій стадії є типовою реакцією Гріньяра, і її деталі випущено.

Стадія 2

Це стадія, в якій похідне тіохроманолу формули (XXI) депротують в органічному розчиннику за присутності кислотного каталізатора з одержанням

похідного 3, 4-дегідротіохроману формули (XXII) Кислотний каталізатор вибирають із сірчаної кислоти, *n*-толуолсульфокислоти, метансульфокислоти і трифторметан-сульфокислоти. Кількість кислотного каталізатора дорівнює 0,001 - 1,0 мол екв, переважно 0,01 - 0,1 мол екв відносно похідного тіохроманолу (XXI). Розчинником можуть бути ароматичні вуглеводневі розчинники, такі, як бензол і толуол, і галогеновані вуглеводневі розчинники, такі, як 1,2-дихлоретан, 1,1,1-трихлоретан або чотирихлористий вуглець. Температура реакції звичайно 60 - 120°C, переважно 80 - 100°C.

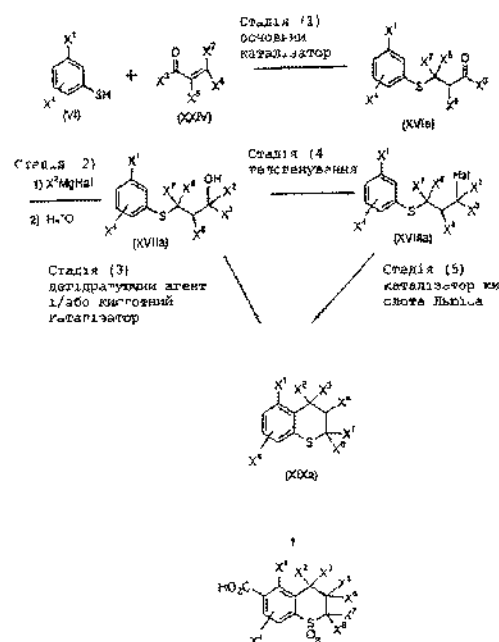
Стадія 3

Це стадія, в якій похідне 3,4-дигідротіохроману формули (XXII) відновлюють з одержанням похідного тіохроману формули (XXIII). Спосіб відновлення не обмежується спеціально, хоча відновлення переважно проводять воднем за присутності каталізатора, такого, як паладій або платина, в умовах атмосферного тиску або підвищеного тиску.

Після цього проводять карбоксилування та окиснення, як у вищевказаній схемі одержання 1, з одержанням ароматичної карбонової кислоти загальної формули (IIx).

Схема одержання 5

Схема одержання 5 показує спосіб одержання похідного ароматичної карбонової кислоти загальної формули (IIx), у якому X^5 є воднем.



Стадія 1

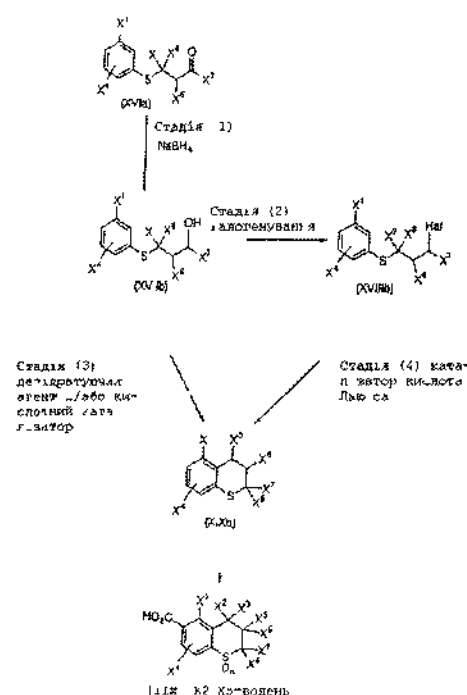
Це стадія, в якій тіофеніл формули (VI) і α,β -ненасичений кетон формули (XXIV) взаємодіють один з одним за присутності основного каталізатора, такого, як пиридин, пиперидин або триетиламін, з утворенням сульфідів формули (XVla). Розчинник, який застосовують у цій реакції, особливо не обмежують, якщо він є інертним відносно реакції. Переважно використовують галогенований вуглеводневий розчинник, такий, як 1,2-дихлоретан, 1,1,1-трихлоретан або 1,1,2,2-тетрахлоретан. Температуру реакції можна вста-

новлювати в діапазоні від кімнатної температури до точки кипіння розчинника, хоча звичайно ця реакція протікає добре за приблизно кімнатної температури. Кількість ненасиченого в положеннях α і β кетону формули (XXIV) дорівнює 1 - 5 моль, переважно 1,0 - 1,5 моль на моль тіофенолу формули (VI).

Наступні стадії 2 - 5 можна проводити так, як у схемі 3, і їх деталі випущено. Потім сполука (XIX), одержана у стадії 3 або 5, взаємодіє так, як у схемі одержання 1 або 2, з утворенням похідного ароматичної карбонової кислоти формули (IIx).

Схема одержання 6

Схема одержання 6 показує спосіб одержання похідного ароматичної карбонової кислоти загальної формули (IIx), у якому X^2 та X^5 є атомами водню.



Стадія 1

Це стадія, в якій сульфід формули (XVla), одержаний у стадії 1 у схемі одержання 5b, відновлюють для утворення спирту формули (XVIIb). Застосований відновлювач не дуже обмежують, хоча переважно використовують боргидрид натрію. Кількість боргидриду натрію дорівнює 0,25 - 1 мол екв відносно сульфідів формули (XVla). Розчинник переважно вибирають із спиртових розчинників, таких, як метанол та етанол. Звичайно реакція протікає добре за температури реакції в діапазоні від 0°C до кімнатної температури, і нагрівання не потрібно.

Наступні стадії 2, 3 і 4 можна проводити так, як стадії 3, 4 і 5 у схемі одержання 3, і їх деталі випущено. Потім сполука (XIXb), одержана у стадії 2 або 4, реагує так, як у схемі одержання 1 або 2, з утворенням похідного ароматичної карбонової кислоти формули (IIx).

Похідне ароматичної карбонової кислоти загальної формули (II), в якій r означає 0 (за умови, що X^2 та X^5 не з'єднані один з одним), тобто, похідне

ароматичної карбонової кислоти загальної формули (IIy) одержують одним зі способів у наступній схемі одержання 7 - 10

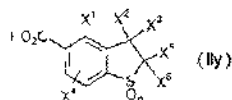
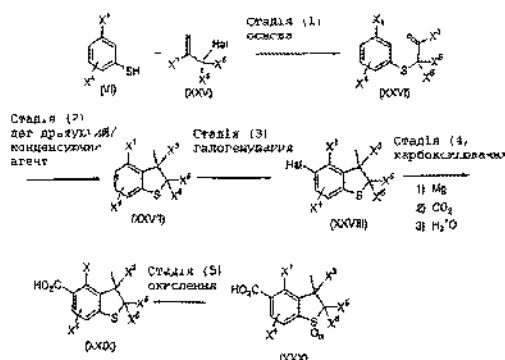


Схема одержання 7

Схема одержання 7 показує спосіб одержання похідного ароматичної карбонової кислоти загальної формули (IIy), у якому X^2 є метилом



Стадія 1

Стадія 1 відноситься до реакції, у якій заміщений тїофенол (VI) реагує з галогенованим олефіном (XXV) як алкілюючий агент за присутності основи з утворенням алкілзаміщеного тїофенолу

Використана основа з неорганічних основ, таких, як безводний карбонат калію, гідроксид натрію та гідроксид калію, і органічних основ, таких, як триетиламін, хоча переважно безводний карбонат калію. Кількість основи звичайно дорівнює 0,5 - 3,0 еквівалентам, переважно 1,0 - 1,2 еквіваленту відносно заміщеного тїофенолу (VI).

Кількість галогенованого олефіну (XXV), використаного як алкілюючий агент у цій реакції, дорівнює звичайно 1,0 - 2,0 екв., переважно 1,0 - 1,2 екв. відносно заміщеного тїофенолу (VI).

Будь-який розчинник можна використати для цієї реакції без особливих обмежень, якщо він є інертним відносно реакції, хоча переважним є ацетон або диметилформамід (ДМФ). Час реакції дорівнює 10хв, ~ 8 год., хоча реакція звичайно завершується приблизно за 2 години. Температуру реакції можна встановлювати в діапазоні від 0°C до температури перегонки, хоча звичайно її встановлюють у межах від кімнатної температури до 60°C.

Після завершення реакції реакційну суміш охолоджують, нерозчинні матеріали вилучають і розчинник відганяють. Залишок повторно диспергують у органічному розчиннику, такому, як гексан, промивають і сушать, і розчинник відганяють з одержанням алкілзаміщеного тїофенолу (XXVI).

Стадія 2

Ця стадія передбачає циклізацію алкілзаміщеного тїофенолу (XXVI) за допомогою внутрішньомолекулярної реакції Фріделя-Крафтва за присутності дегідратуючо-конденсуючого агента з утворенням похідного гідробензо[б]тїофену

Дегідратуючо-конденсуючий агент, використаний у цій реакції, вибирають, наприклад, із сірчаної кислоти, фосфорної кислоти, пентаоксиду фосфору і поліфосфорної кислоти. Кількість дегідратуючо-конденсуючого агента дорівнює звичайно 1 - 10 мол. екв. відносно алкілзаміщеного тїофенолу (XXVI).

Температуру реакції встановлюють у діапазоні від кімнатної температури до 200°C, хоча звичайно переважною є температура в діапазоні від 100 до 150°C. Час реакції від 10 хвилин до 16 годин, хоча звичайно переважним є діапазон від 2 до 8 годин.

Після завершення реакції реакційну суміш вилучають у крижану воду, додають розчинник, такий, як гексан, і суміш розділяють на шари, одержаний органічний шар промивають і дегідратують, і потім розчинник відганяють. Одержаний залишок очищають шляхом колонкової хроматографії з використанням як проявного розчинника гексану з одержанням похідного гідробензо[б]тїофену (XXVII).

Стадія 3

Стадія 3 є одержанням галогенованого похідного бензо[б]тїофену (XXVIII), в якому галоген є замісником у положенні 5 кільця бензо[б]тїофену, за допомогою реакції похідного гідробензо[б]тїофену (XXVII) з галогенуючим реагентом, таким, як бром, сульфурилхлорид або хлор, за присутності розчинника, такого, як метиленхлорид, хлороформ або тетрагліцерид вуглецю.

Кількість галогенуючого реагента, використаного в цій реакції, дорівнює звичайно 1,0 - 3,0 екв., переважно 1,0 - 1,5 екв. відносно сполуки гідробензо[б]тїофену (XXVII). Переважна температура реакції 0 - 80°C, і час реакції становить звичайно переважно 1 - 8 годин.

Після завершення реакції лишок галогенуючого реагенту вилучають водяним розчином бісульфату натрію, і залишок обробляють згідно загальноновживаного способу з одержанням галогенованого похідного бензо[б]тїофену (XXVIII).

Стадія 4

Стадія 4 є реакцією одержання похідного ароматичної карбонової кислоти формули (IIy), у якій карбоксильну групу вводять у положення 5 кільця гідробензо[б]тїофену, сполуки (XXIX) ($n = 0$, сульфідна сполука), за допомогою реакції галогенованого бензо[б]тїофену (XXVIII) з магнієм (Mg) з утворенням реактиву Гріньяра і реакцією реактиву Гріньяра з діоксидом вуглецю (CO_2). Переважно використовують простий ефір, такий, як диетилловий ефір або тетрагідрофуран, як розчинник. Температура реакції дорівнює 0 - 70°C, особливо переважною є 20 - 60°C. Час реакції звичайно становить приблизно 1 - 7 годин.

Кількість магнію (Mg) для одержання реактиву Гріньяра дорівнює переважно 1,1 - 3,5 мол. екв. відносно галогенованого похідного гідробензо[б]тїофену (XXVIII). Реакцію Гріньяра переважно проводять за одночасної присутності алкілюючого, такого, як метиліодид, або алкілбромиду, такого, як етилбромід, оскільки в цьому випадку реакція протікає добре. Кількість алкілгалогеніду, використаного в цьому випадку, дорівнює переважно 0,1 - 2,5 мол. екв. відносно галогенованого похідного

гідробензо[*b*]тіофену (XXVIII)

Реакцію між реактивом Грін'єра і діоксидом вуглецю (CO₂) проводять шляхом введення газоподібного діоксиду вуглецю з газового контейнера в реактив Грін'єра в розчиннику або шляхом введення газоподібного діоксиду вуглецю, який утворюється з сухого льоду (твердого діоксиду вуглецю). Реакцію можна проводити шляхом додавання сухого льоду безпосередньо до реактиву Грін'єра.

Після реакції до реакційної суміші додають кислоту, таку, як соляна кислота, для припинення реакції, реакційну суміш розділяють на шари шляхом додавання органічного розчинника, такого, як етилацетат, одержаний органічний шар розділяють шляхом додавання лугу, такого, як водняний розчин карбонату калію, і одержаний водняний шар нейтралізують кислотою, такою, як соляна кислота, і екстрагують органічним розчинником, таким, як етилацетат. Одержаний органічний шар промивають і сушать, і потім розчинник відганяють з одержанням похідного ароматичної карбонової кислоти формули (IIy), сполуки (XXIX) (n = 0, сульфиду).

Стадія 5

Стадія 5 відноситься до одержання похідного ароматичної карбонової кислоти формули (IIy), сполуки (XXX) (n = 1, сульфоксиду, n = 2, сульфону), шляхом реакції окислювача (наприклад, пероксиду водню, пероцтової кислоти або метаперіодату натрію) зі сполукою формули (XXIX) у розчиннику (наприклад, оцтовій кислоті, воді або метанолі).

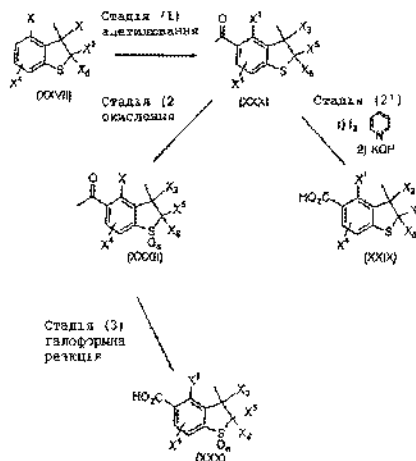
За реакції окислювача кількістю 1 екв відносно сполуки (XXIX) одержують сульфоксид (сполуку формули (IIy), у якій n = 1). За реакції окислювача кількістю щонайменше 2 екв відносно сполуки (IIy) одержують сульфон (сполуку формули (IIy), у якій n = 2).

У цій реакції температура реакції звичайно дорівнює 25 - 110°C, переважно 60 - 100°C. Час реакції дорівнює звичайно 30 хв - 8 годинам, переважно 1 - 3 годинам.

Після завершення реакції реакційну суміш виллюють у водняний розчин бісульфіту натрію і суміш розділяють на шари шляхом додавання органічного розчинника, такого, як етилацетат. Одержаний органічний шар промивають і сушать, і потім розчинник відганяють з одержанням цільової сполуки формули (XXX).

Схема одержання 8

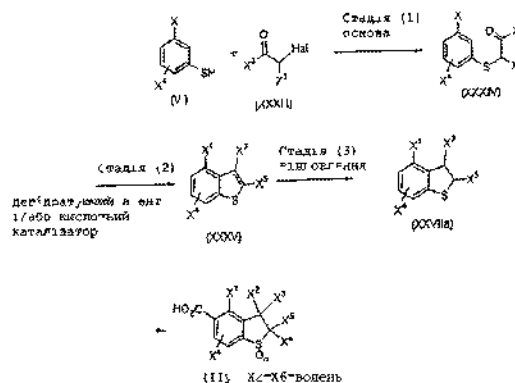
Схема одержання 8 також показує спосіб одержання похідного ароматичної карбонової кислоти загальної формули (IIy), у якому X² є метилом.



Похідне гідробензо[*b*]тіофену формули (XXVII) як вихідний матеріал одержують згідно стадіям 1 і 2 у схемі одержання 7. Реакції у стадіях 1, 2, 2 і 3 в основному такі, як і у стадіях 3, 4, 4 і 5 у схемі одержання 2, і їх деталі тому випущено.

Схема одержання 9

Схема одержання 9 показує спосіб одержання похідного ароматичної карбонової кислоти загальної формули (IIy), у якому обидва X² та X⁶ є атомами водню.



Стадія 1

Стадія 1 відноситься до реакції одержання сполуки формули (XXXIV) шляхом конденсації заміщеного тіофенолу (VI) і α-галогенкарбонільної сполуки (XXXIII) за присутності основи.

Основу, використану в цій реакції, вибирають із неорганічних основ, таких, як безводний карбонат калію, гідроксид натрію та гідроксид калію, та органічних основ, таких, як триетиламін. Переважно використовують карбонат калію. Кількість основи дорівнює звичайно 0,5 - 3,0 мол екв, переважно 0,1 - 1,2 мол екв відносно заміщеного тіофену.

Кількість α-галогенкарбонільної сполуки (XXXIII) звичайно дорівнює 1,0 - 2,0 мол екв, переважно 1,0 - 1,2 мол екв відносно заміщеного тіофену (VI).

Може бути використаний будь-який розчинник без якого-небудь особливого обмеження, якщо він є інертним у відношенні реакції, хоча переважно використовують ацетон або диметилформід (ДМФ).

Температуру реакції можна встановлювати в

діапазоні від кімнатної температури до температури перегонки розчинника, хоча звичайно переважним є діапазон від кімнатної температури до 60°C

Після завершення реакції реакційну суміш охолоджують, нерозчинний матеріал вилучають і розчинник відганяють. Одержаний залишок повторно диспергують у розчиннику, такому, як гексан, промивають і сушать, і розчинник відганяють з одержанням сполуки (XXXIV).

Стадія 2

Стадія 2 відноситься до одержання похідного бензо[*b*]тіопфену (XXXV) шляхом внутрішньомолекулярної реакції дегідратації-конденсації сполуки (XXXIV), одержаної у стадії 1, за присутності дегідратуючого агента та/або кислотного каталізатора

Дегідратуючим агентом, використаним у цій реакції, може бути сірчана кислота, фосфорна кислота, пентаоксид фосфору або поліфосфорна кислота, і переважно є поліфосфорна кислота. Кислотним каталізатором може бути *n*-толуолсульфокислота, метан-сульфокислота і трифторметансульфокислота, і переважно є трифторметансульфокислота. Кількість дегідратуючого агенту та/або кислотного каталізатору дорівнює звичайно 1 - 10мол екв., переважно 1,0 - 3,0мол екв. відносно сполуки (XXXIV).

Температура реакції може бути встановлена в діапазоні від 0°C до температури перегонки розчинника, хоча звичайно переважним є діапазон від кімнатної температури до 60°C. Час реакції дорівнює 10хв - 8 годинам, хоча звичайно реакція завершується приблизно за 2 години.

Після завершення реакції, згідно загальнови-
ваного способу, реакційну суміш виливають у су-
міш води з льодом, осаджені білі кристали повтор-
но диспергують у органічному розчиннику, такому,
як *n*-гексан, дисперсію промивають, і потім роз-
чинник відганяють з одержанням похідного бен-
зо[*b*]тіофену (XXXV)

Стадія 3

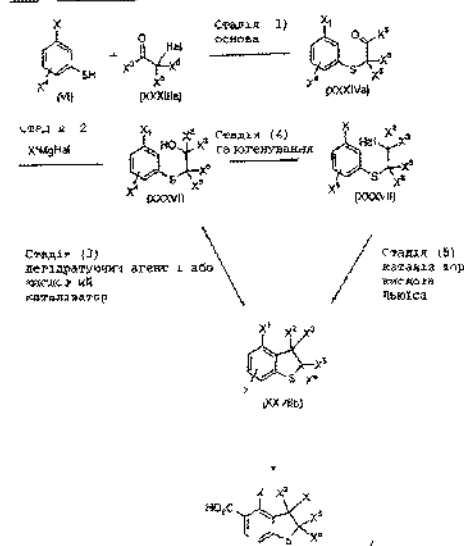
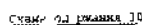
Стадія 3 відноситься до реакції одержання похідного гідробензо[*b*]тіопієну (XXVIIa), в якому подвійний зв'язок між положеннями 2 і 3 кільця тіопієну відновлюють, шляхом відновлення похідного бензо[*b*]тіопієну (XXXV), одержаного у стадії 2

Спосіб відновлення особливо не обмежується, хоча спосіб відновлення воднем за присутності каталізатора, такого, як паладій або оксид платини, за атмосферного тиску або підвищеного тиску є легким і бажаним

Після завершення реакції, згідно загальнови-
ваного способу, каталізатор вилучають і розчинник
відганяють з одержанням цільового похідного під-
робензо[б]іофену (XXVIa)

Галогенування, реакцію Грільєра та окислення після цього можна виконати так, як і у стадіях 3, 4 і 5 у схемі одержання 7, з одержанням цільового похідного ароматичної карбонової кислоти (Ily)

Похідне ароматичної карбонової кислоти загальної формули (IIy) може бути одержане за способом наступної схеми одержання 10



Стадія 1

Тиофенол формули (VI) і кетон формули (XXXIIIa) реагують один з одним так, як і у схемі одержання 9, з утворенням сульфиду формули (XXXIVa).

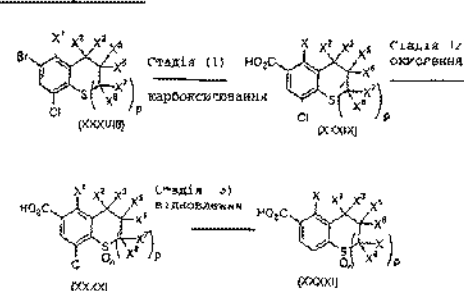
Стадія 2

Це стадія, в якій реактив Грін'єра взаємодіє з сульфідом формули (XXXIVa), одержаним у стадії 1, з утворенням спирту формули (XXXVI). Реакція в цій стадії є типовою реакцією Грін'єра, і тому її деталі випущено.

Наступні стадії 3, 4 і 5 можна проводити так, як у стадії 3, 4 і 5 у схемі одержання 4, і тому їх деталі випущено. Подальші процедури можна проводити так, як у схемі одержання 7, з одержанням похідного ароматичної карбонової кислоти формули (IIv).

Похідне ароматичної карбонової кислоти загальної формули (II), в якому X^4 є воднем, може бути одержано згідно наступної схеми одержання 11

Схема одержания 11



Стади 1 і 2

Це стадії, в яких вихідний матеріал формули (XXXXVIII), одержаний у стадіях 1 - 3 у схемі одержання 1 або у стадіях 1 - 3 у схемі одержання 4 або 7, обробляють так, як у стадіях 4 і 5 у схемі одержання 1, через похідне ароматичної карбонової кислоти формули (XXXXIX) ($n = 0$, сульфідна сполука) з утворенням похідного ароматичної карбонової кислоти формули (XXXXX) ($n = 1$, сульфоновий сполуки / $n = 2$, сульфоксидний сполуки) Деталі цих реакцій див. у описі схеми одержання 1

Стадія 3

Це стадія, в якій сполуку формули (XXXX) відновлюють з утворенням похідного ароматичної карбонової кислоти (XXXXI) ($n = 1$ або 2). Спосіб відновлення особливо не обмежується. Наприклад, є спосіб, у якому відновлення проводять воднем за атмосферного тиску або підвищеного тиску за присутності каталізатора, такого, як палладій або оксид платини, або відновлення проводять безпосередньо за присутності порошку цинку без застосування каталізатора. Для акцептування хлористого водню, утвореного в цій реакції, одночасно присутньою є основа, така, як триетиламін, піридин, гідроксид натрію або гідроксид калію, у кількості, яка дорівнює еквівалентній масі або більше неї, відносно сполуки формули (XXXX). Як розчинник переважно використовують спиртовий розчинник, такий, як метанол або етанол. Для повного розчинення вихідного матеріалу переважно використовують етанол зі вмістом води приблизно 60%. Температура реакції звичайно дорівнює $20 - 120^{\circ}\text{C}$, і час реакції становить приблизно $1 - 12$ годин.

Похідне ароматичної карбонової кислоти формули (II), в якому R означає 1 і X^2 та X^5 разом утворюють зв'язок, тобто, сполуку формули (IIa), одержують згідно наступних схем одержання 12 або 13.

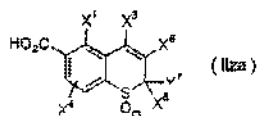
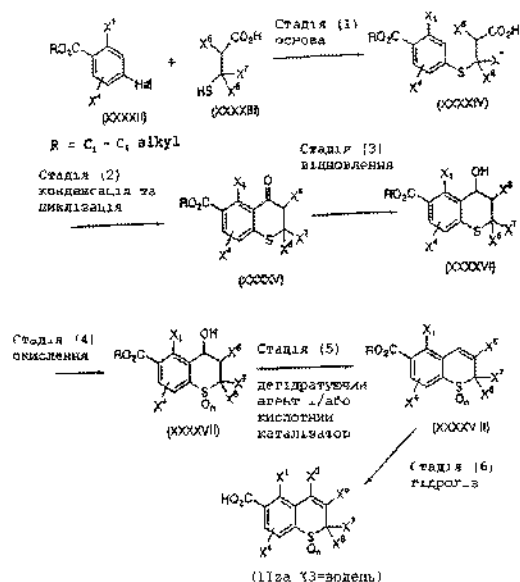


Схема одержання 12



Стадія 4 не є необхідною, коли $n = 0$

Стадія 1

Це стадія, в якій ефір бензойної кислоти формули (XXXXII) і похідне меркаптопропіонової кислоти формули (XXXXIII) піддають реакції конденсації з утворенням похідного фенілтіопропіонової кислоти формули (XXXXIV). Цю стадію переважно проводять в апротонному полярному розчиннику,

такому, як N-метилпірролідон або N,N-диметилформамід, за присутності основи. Основа може бути карбонат калію або карбонат натрію. Кількість основи дорівнює $1,0 - 3,0$ мол екв відносно ефіру бензойної кислоти. Температуру реакції встановлюють у діапазоні від кімнатної температури до точки кипіння розчинника, хоча переважною є температура в межах $80^{\circ}\text{C} - 130^{\circ}\text{C}$. Час реакції дорівнює звичайно $1 - 8$ годинам.

Стадія 2

Це стадія, в якій похідне фенілтіопропіонової кислоти (XXXXIV), одержане у стадії 1, конденсують і циклізують з утворенням похідного тіохроман-4-ону формули (XXXXV).

Спосіб конденсації включає (i) спосіб, у якому похідне фенілтіопропіонової кислоти (XXXXIV) дегідратує і циклізують за присутності кислотного каталізатора, такого, як фтористий водень, сірчана кислота, пентаоксид фосфору, фосфорна кислота, поліфосфорна кислота, хлорид олова, хлорид цинку, хлорид алюмінію або Амберліт (торгова назва іонообмінної смоли), і (ii) спосіб, у якому похідне фенілтіопропіонової кислоти (XXXXIV) реагує з хлоруючим агентом, таким, як тіонілхлорид, з утворенням хлорангідриду кислоти, і хлорангідрид кислоти циклізується за присутності кислотного каталізатора, подібного до використаного у способі (i). Розчинник, який використовується в цій реакції, особливо не обмежується, якщо він є інертним у відношенні реакції, і його переважно вибирають із вуглеводневих розчинників, таких, як пентан і гексан, і розчинників, що містять галоген, таких, як дихлорметан і 1,2-дихлоретан. Також переважним є використання поліфосфорної кислоти як розчинника, так і як кислотного каталізатора. У способі конденсації-циклізації (i) кількість кислотного каталізатора дорівнює $0,01 - 20$ мол екв, переважно $1,0 - 10$ мол екв відносно похідного фенілтіопропіонової кислоти (XXXXIV). Температура реакції звичайно знаходиться в діапазоні від кімнатної температури до 120°C , хоча переважною є температура $50 - 100^{\circ}\text{C}$. Час реакції звичайно становить 30 хвилин ~ 8 годин, хоча переважно реакція протікає 30 хвилин ~ 2 години. У способі циклізації-конденсації (ii) кількість хлоруючого агента дорівнює $1,0 - 3,0$ мол екв, переважно $1,1 - 1,5$ мол екв відносно похідного фенілтіопропіонової кислоти (XXXXIV). Температура для хлорування звичайно знаходиться в діапазоні від 0 до 120°C , переважно від 30 хвилин до 2 годин. Кількість кислотного каталізатору, використана у способі циклізації (ii), дорівнює $0,01 - 1,0$ мол екв, переважно $0,1 - 1,0$ мол екв відносно хлорангідриду кислоти. Температура для реакції за присутності кислотного каталізатора звичайно знаходиться в діапазоні від кімнатної температури до 80°C , переважно від кімнатної температури до 80°C . Час реакції становить звичайно від 30 хвилин до 8 годин, переважно від 2 до 4 годин.

Стадія 3

Це стадія, в якій похідне тіохроман-4-ону (XXXXV), одержане у стадії 2, відновлюють з одержанням похідного гідрокситіохроману формули (XXXXVI).

Спосіб відновлення особливо не обмежується і, наприклад, відновлення проводять (i) за спосо-

бом із використанням відновлювача, такого, як боргідрид натрію, в розчиннику, інертному відносно даної реакції, такому, як спирт або дихлорметан, або (ii) за способом підрування за атмосферного тиску або підвищеного тиску за присутності відновлюючого каталізатора, такого, як паладій або нікель. У способі відновлення (i) кількість відновлювача дорівнює 1,0 - 5,0 мол екв., переважно 1,1 - 1,0 мол екв. відносно похідного тіохроман-4-ону (XXXXV).

Температуру реакції встановлюють звичайно - 20 - 50°C, переважно 0 - 20°C. Час реакції звичайно становить від 30 хвилин до 8 годин, переважно від 30 хвилин до 2 годин. У способі відновлення (ii) кількість відновлювача дорівнює 1 - 50 мас %, переважно 10 - 20 мас % відносно похідного тіохроман-4-ону (XXXXV). Тиск водню звичайно дорівнює атмосферному тиску - 100 кг/см², переважно 10 - 50 кг/см². Температуру реакції встановлюють звичайно в діапазоні від кімнатної температури до 100°C, і час реакції становить від 1 до 8 годин.

У бажаному варіанті стадії 3 відновлення проводять у розчиннику, такому, як етанол або дихлоретан, за присутності боргідриду натрію. В цьому бажаному варіанті температура реакції знаходиться в діапазоні від 0°C до кімнатної температури, і час реакції становить від 30 хвилин до 2 годин.

За проведення відновлення за присутності боргідриду натрію реакційну суміш після завершення реакції випавають у суміш води з льодом і для екстракції додають дихлорметан. Одержаний органічний шар промивають насиченим водняним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом натрію, після чого розчинник відганяють з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт може бути поданий безпосередньо в наступну стадію реакції без його очищення.

Стадія 4

Стадія 4 є стадією, в якій похідне гідрокситіохроману (XXXXVI), одержане у стадії 3, окислюють з одержанням оксиду гідрокситіохроману (XXXXVII), хоча це окиснення в основному таке, як і окиснення у стадії 5 у схемі одержання 1, і може бути проведено згідно з цією стадією. Тому деталі цього окиснення випущено.

Стадія 5

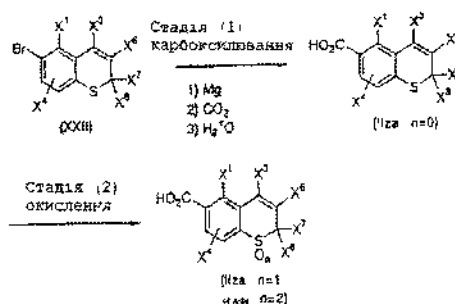
Стадія 5 є стадією, в якій оксид гідрокситіохроману (XXXXVII), одержаний у стадії 4, дегідратують з одержанням 3,4-дегідротіохроману (XXXXVIII), хоча ця дегідратація в основному така, як і у стадії 2 у схемі одержання 4, і може проводитися згідно з цією стадією. Тому деталі цієї дегідратації випущено.

Стадія 6

Стадія 6 є стадією, в якій 3,4-дегідротіохроман (XXXXVIII), одержаний у стадії 5, гідролізують з одержанням цільової ароматичної карбонової кислоти (IIa, X³ = водень). Цей гідроліз є добре відомим гідролізом складного ефіру, і тому його деталі випущено. Стадію 6 можна проводити перед стадією 4 або перед стадією 5.

Схема одержання 13

Схема одержання 13 показує спосіб одержання похідного ароматичної карбонової кислоти формули (IIa), в якому X³ є воднем.



Сполуку формули (XXII) як вихідний матеріал одержують згідно стадій 1 і 2 у схемі 4. Послідовні стадії 1 і 2 по суті є однаковими зі стадіями 4 і 5 у схемі одержання 1, і тому їх деталі випущено.

Похідне ароматичної карбонової кислоти формули (II), в якому р означає 0 і X² та X⁵ разом утворюють зв'язок, тобто, сполуку формули (IIzb), одержують за схемою одержання 14.

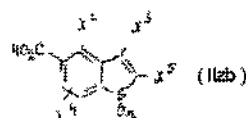
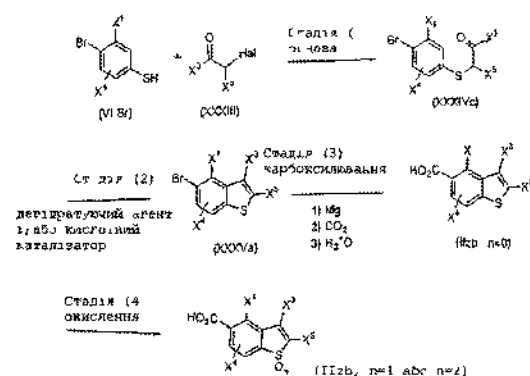


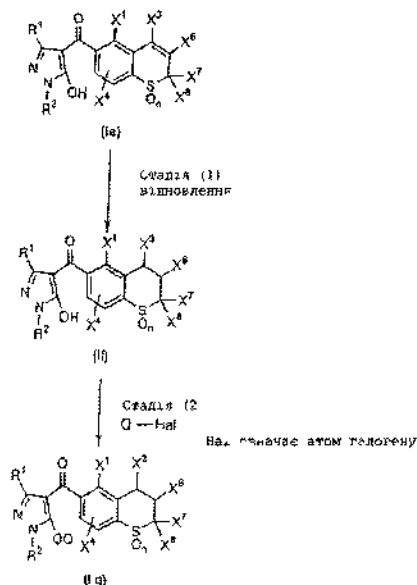
Схема одержання 14



Як вихідний матеріал використовують бромзаміщене похідне тіофену формули (VI-Br) замість заміщеного тіофену формули (VI) у схемі одержання 9. Бромзаміщене похідне тіофену також одержують відомим способом, схожим на спосіб одержання заміщеного тіофену.

Наступні стадії 1 і 2 по суті є однаковими зі стадіями 1 і 2 у схемі одержання 9, і стадії 3 і 4 є однаковими зі стадіями 4 або 5 у схемі одержання 7. Тому їх деталі випущено.

Нове похідне піразолу формули (1), у якому р означає 1 і обидва X² та X⁵ є атомами водню, яке забезпечується даним винаходом, тобто, похідне піразолу загальної формули (1f) або (1g), також одержують за наступним способом.



Стадія 1

Ця стадія, в якій похідне піразолу формули (1e) відновлюють з отриманням похідного піразолу (1f) даного винаходу. Відновлення переважно проводять способом з використанням водню, який має атмосферний тиск або підвищений тиск, за присутності катализатора, такого, як палладій або оксид платини. Кількість катализатора дорівнює 5 - 20 мас % відносно похідного піразолу формули (1e). Як розчинник бажано використати спирт, такий, як метанол або етанол. Температура реакції від кімнатної температури до приблизно 80°C, хоча звичайно реакція добре протікає за кімнатної температури. Час реакції становить приблизно від 2 годин до 24 годин.

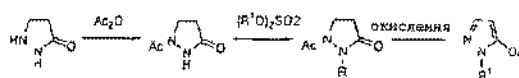
Стадія 2

Стадія 2 є стадією, в якій похідне піразолу (1g) отримують шляхом реакції похідного піразолу (1f) з Q'-Hal. Ця стадія 2 по суті однакова зі стадією 2 у способі (1) одержання похідного піразолу, в якому можна ознайомитися з деталями.

5-гідроксипіразол загальної формули (III) як вихідний матеріал для одержання похідного піразолу (1) даного винаходу може бути одержаний одним з наступних способів залежно від його замісника. В наступних схемах реакцій R¹ та R² мають

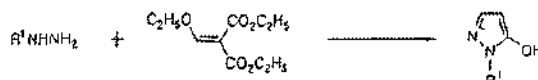
значення, указані в загальній формулі (1).

(1) Спосіб, описаний в East Germany Patent 83145

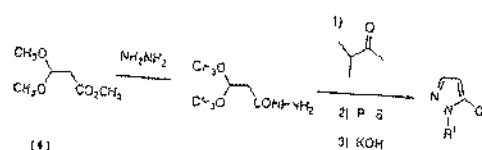


(2) Спосіб, описаний в U S Patent 4 744 815

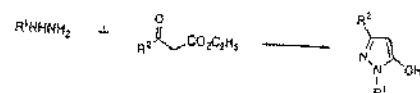
(2) Method disclosed in U S Patent 4,744,815



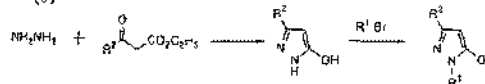
(3) Спосіб, описаний у JP-A-3-44375 (3)
Method disclosed in JP-A-3-44375



(4)



(5)



Пункти (1) - (3) показують спосіб одержання 5-гідроксипіразолу загальної формули (III), в якому R² є атомом водню.

Пункти (4) і (5) показують спосіб одержання 5-гідроксипіразолу загальної формули (III), в якому R² означає C₁-C₄-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу або C₂-C₄-алкоксиалкільну групу.

Наступна таблиця 1 показує приклади сполук даного винаходу, які є похідними піразолу загальної формули (1), у якій R = O та X⁵ = X⁶ = атому водню, хоча сполука даного винаходу не повинна обмежуватися цими сполуками.

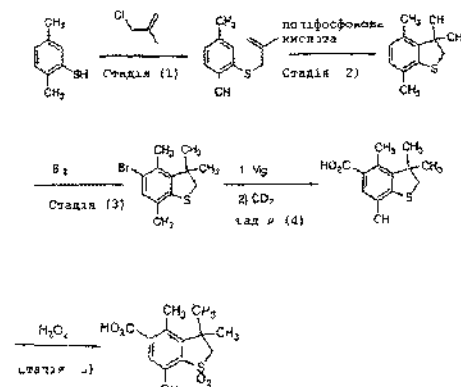
195	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	p-Tos
196	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	H
197	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	n-PrSO ₂
198	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	p-Tos
199	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	H
200	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	n-PrSO
201	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	p-Tos
202	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	H
203	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	n-PrSO
204	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	p-Tos
205	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	H
206	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	n-PrSO
207	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	p-Tos
208	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	H
209	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	n-PrSO
210	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	p-Tos
211	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	H
212	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	n-PrSO ₂
213	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	p-Tos
214	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	H
215	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	n-PrSO
216	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	p-Tos
217	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	H
218	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	n-PrSO
219	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	p-Tos
220	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	H
221	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	n-PrSO ₂
222	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	p-Tos
223	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	H
224	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	n-PrSO
225	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	p-Tos
226	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	H
227	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	n-PrSO ₂
228	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	p-Tos
229	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	H
230	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	n-PrSO ₂
231	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	p-Tos
232	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	H
233	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	n-PrSO
234	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	p-Tos
235	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	H
236	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	n-PrSO
237	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	p-Tos
238	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	H
239	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	n-PrSO
240	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	p-Tos
241	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	H
242	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	n-PrSO
243	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	p-Tos
244	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	H
245	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	n-PrSO
246	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	p-Tos

247	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	K
248	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	n-PrSO
249	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	p-Tos
250	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	H
251	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	n-PrSO ₂
252	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	p-Tos
253	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	H
254	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	n-PrSO ₂
255	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	p-Tos
256	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	H
257	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	n-PrSO ₂
258	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	p-Tos
259	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	H
260	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	n-PrSO ₂
261	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	p-Tos
262	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	H
263	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	n-PrSO ₂
264	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	p-Tos
265	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	H
266	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	n-PrSO
267	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	p-Tos
268	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	H
269	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	n-PrSO ₂
270	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	p-Tos
271	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	H
272	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	n-PrSO
273	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	p-Tos
274	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	H
275	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	n-PrSO ₂
276	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	p-Tos
277	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	H
278	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	n-PrSO ₂
279	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	p-Tos
280	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	H
281	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	n-PrSO ₂
282	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	p-Tos
283	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	H
284	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	n-PrSO ₂
285	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	p-Tos
286	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	H
287	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	n-PrSO ₂
288	CH ₃	C ₁₂ H ₅	H	H	H	H	p-Tos

Приклади

Даний винахід буде далі пояснюватись докладно з посиланням на Приклади, хоча даний винахід не повинен бути обмежений цими прикладами

Приклад 1 одержання проміжної сполуки
1,1-Діоксид 3,3,4,7-тетраметил-2-підобензо[б]тіофен-5-карбонової кислоти, який використовується як вихідний матеріал у Прикладі одержання 1, який буде описано пізніше, одержують у наступних стадіях



Стадія (1)

Колбу у формі баклажану на 100мл загрузали 6,9г(50ммоль) 2,5-диметилтіофену, 5,5г(60ммоль, 1,2екв) металілхлориду, який був галогенованим олефіном, 6,9г(50ммоль, 1екв) карбонату калію і 30мл ацетону, і суміш нагрівали зі зворотнім холодильником упродовж 1 години. Реакційний суміш давали охолонуті, нерозчинний матеріал випустили шляхом фільтрування, і ацетон відганяли. Одержаний залишок повторно диспергували в н-гексані та промивали насиченим розчином хлориду натрію. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, і потім розчинник відганяли з одержанням 8,6г(вихід 89%) 2-метил-3-(2,5-диметилфенілтіо)пропену

ЯМР(м д розчинник дейтеро-хлороформ, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 1,87(3H, c), 2,28(3H, c), 2,33(3H, c), 3,49(2H, c), 4,87(2H, m), 6,8 - 7,3(3H, m)

ІК(таблетка KBr, см⁻¹) 3090, 2980, 1610

Стадія (2)

Колбу у формі баклажану на 100мл загрузали 8,6г(45ммоль) 2-метил-3-(2,5-диметилфенілтіо)-1-пропену, одержаного у стадії (1), і 50г пліфосфорної кислоти(яка містила 300мл(6,7екв) пентадіоксиду дифосфору(P2O5) як дегідратууючо-конденсууючого агента, і реакційний суміш давали взаємодіяти за температури 150°C впродовж 2 годин. Після завершення реакції реакційну суміш виливали в суміш води з льодом і екстрагували н-гексаном. Одержаний органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли з одержанням неочищеного продукту, і неочищений продукт очищали шляхом колонкової хроматографії(елюент н-гексан) з одержанням 1,6г(вихід 19%) 3,3,4,7-тетраметил-2-підобензо[б]тіофену

ЯМР(м д , розчинник дейтеро-хлороформ, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 1,47(8H, c), 2,21(3H, c), 2,36(3H, c), 3,08(2H, c), 6,80(2H, dd)

ІК(таблетка KBr, см⁻¹) 2970, 1465, 800

Стадія (3)

Колбу у формі баклажану на 100мл загрузали

1,6г(6ммоль) 3,3,4,7-тетраметил-2-гідробензо[б]тіофену, одержаного у стадії (2), і 30мл хлороформу і додавали по краплях 0,55мл(10,7ммоль, 1,34екв) бромі. Суміш давали реагувати за кімнатної температури впродовж 1 години, і реакційну суміш послідовно промивали бісульфідом натрію і насиченим розчином хлориду натрію і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли з одержанням 1,9г(вихід 85%) 5-бром-3,3,4,7-тетраметил-2-гідробензо[б]тіофену.

ЯМР(м.д., розчинник дейтеро-хлороформ, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 1,48(6H, c), 2,18(3H, c), 2,41(3H, c), 3,08(2H, c), 7,20(H, c).

ІК(таблетка KBr, cm^{-1}) 2950, 1440, 1100.

Стадія (4)

Колбу у формі баклажану на 100мл загрузжали 30мл ТГФ і 0,7г(24ммоль, 3,4екв) магнію і додавали по краплях 1,52г(14ммоль, 2екв) етилброміду для активації суміші. Потім додавали по краплях розчин 1,9г(7,0ммоль) 5-бром-3,3,4,7-тетраметил-2-гідробензо[б]тіофену, одержаного у стадії (3), у 5мл ТГФ, і суміш, нагрівали зі зворотнім холодильником упродовж 4 годин. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури і барботували її газоподібним диоксидом вуглецю впродовж 2 годин. Реакцію припиняли доданням 5% соляної кислоти до реакційної суміші, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Одержаний органічний шар екстрагували водяним розчином карбонату калію, і одержаний водяний шар промивали етилацетатом, потім нейтралізували 5% соляною кислотою і екстрагували етилацетатом. Одержаний органічний шар промивали насиченим водяним розчином хлориду натрію і потім сушили над безводним сульфатом натрію, і розчинник відганяли з одержанням 1,2г(вихід 70%) 3,3,4,7-тетраметил-2-гідробензо[б]тіофен-5-карбонової кислоти.

ЯМР(м.д., розчинник дейтеро-хлороформ, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 1,52(6H, c), 2,2(3H, c), 2,58(3H, c), 3,12(2H, c), 7,62(H, c).

ІК(таблетка KBr, cm^{-1}) 3500, 3000, 1690.

Стадія (5)

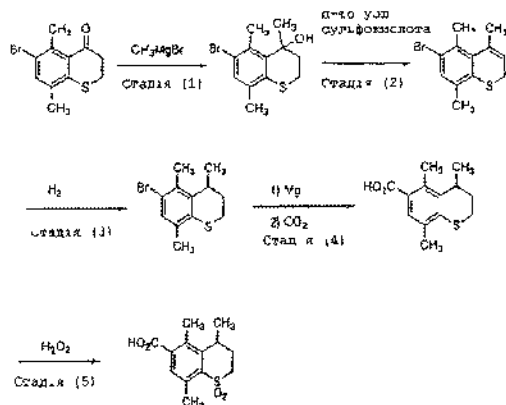
Колбу у формі баклажану на 100мл загрузжали 1,2г(4,9ммоль) 3,3,4,7-тетраметил-2-гідробензо[б]тіофен-5-карбонової кислоти, 1,7мл(15,0ммоль, 3,1екв) 30% H_2O_2 і 10мл оцтової кислоти, і суміш давали реагувати за температури 100°C впродовж 2 годин. Реакційну суміш виливали в бісульфід натрію і екстрагували етилацетатом. Одержаний органічний шар промивали насиченим водяним розчином хлориду натрію і сушили над безводним сульфатом натрію, і розчинник відганяли з одержанням 1,0г(вихід 79%) диоксиду 3,3,4,7-тетраметил-2-гідробензо[б]тіофен-5-карбонової кислоти.

ЯМР(м.д., розчинник дейтеро-хлороформ, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 1,69(6H, c), 2,63(6H, c), 3,38(2H, c), 7,30(H, c), 7,72(H, c).

ІК(таблетка KBr, cm^{-1}) 3450, 1740.

Приклад 2 одержання проміжної сполуки

1,1-диоксид 4,5,8-триметилтіохроман-6-карбонової кислоти, використаний як вихідний матеріал у Прикладі одержання 2, який буде описано пізніше, одержували у наступних стадіях



Стадія (1)

Тригорлову колбу на 300мл загрузжали 55мл(55ммоль, 3екв) 1М розчину метилброміду магнію (MeMgBr) і 100мл тетрагідрофурану(ТГФ), і суміш охолоджували льодом під током азоту. До цієї суміші додавали по краплях розчин 5,0г(18,4ммоль) 6-бром-5,8-диметилтіохроман-4-ону в 15мл ТГФ, і суміш переливали за кімнатної температури впродовж 3 годин і потім нагрівали зі зворотнім холодильником упродовж 2 годин. До реакційної суміші додавали 5% HCl , і суміш екстрагували етилацетатом. Одержаний органічний шар промивали насиченим водяним розчином хлориду натрію і сушили над безводним сульфатом натрію, і розчинник відганяли з одержанням 5,2г(вихід 99%) 6-бром-4,5,8-триметилтіохроман-4-олу.

ЯМР(м.д., розчинник дейтеро-хлороформ, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 1,60(3H, c), 2,20(3H, c), 2,26 - 2,36(2H, м), 2,70(3H, c), 2,80 - 3,10(2H, м), 7,40(H, c).

Стадія (2)

Колбу на 200мл з трубкою Dean Stark загрузжали 5,4г(18,8ммоль) 6-бром-4,5,8-триметилтіохроман-4-олу, одержаного у стадії (1), 100мл бензолу і 10мг(0,06ммоль, 0,0032екв) п-толуолсульфоїкислоти, і суміш нагрівали зі зворотнім холодильником упродовж 1 години. Після охолодження реакційну суміш послідовно промивали водяним розчином бікарбонату натрію і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і одержаний залишок(неочищений продукт) очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі(проявний розчинник: гексан, етилацетат) з одержанням 1,4г(вихід 27%) 6-бром-4,5,8-триметил-3,4-дегідротіохроману.

ЯМР(м.д., розчинник - дейтеро-хлороформ, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 2,29(3H, c), 2,42(3H, c), 2,99(2H, дд), 6,02(H, т), 7,22(H, c).

Стадія (3)

Портативний реактор на 100мл загрузжали 1,32г 6-бром-4,5,8-триметил-3,4-дегідротіохроману, 0,55г 5% Pd/C і 20мл хлороформу, і суміш давали реагувати з тиском водню $5\text{kg}/\text{cm}^2$ за кімнатної температури впродовж 6 годин. Після завершення реакції каталізатор відокремлювали шляхом фільтрування і розчинник відганяли з одержанням 1,21г(вихід 91%) 6-бром-4,5,8-триметилтіохроману.

ЯМР(м.д., розчинник дейтеро-хлороформ,

внутрішній стандарт тетраметилсилан) 1,15(3H, д), 2,20(3H, с), 2,38(3H, с), 1,8 - 2,3(H, м), 2,9 - 3,1(2H, м), 3,2 - 3,4(2H, м), 7,20(H, с)

Стадія (4)

Тригорлову колбу на 50мл загрузали 15мл ТГФ і 0,43г(18ммоль) магнію і додавали 0,97(9ммоль) етилброміду по краплях для активації суміші. Потім додавали по краплях розчин 1,21(4,5ммоль) 6-бром-4,5,8-триметилтіохроману в 3мл ТГФ, і суміш нагрівали зі зворотнім холодильником упродовж 6 годин. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури і барботували її газоподібним CO₂. Реакцію припиняли додаванням 5% соляної кислоти, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар екстрагували водяним розчином карбонату натрію, і водяний шар промивали етилацетатом і нейтралізували 5% соляною кислотою. Утворену таким чином карбонову кислоту екстрагували етилацетатом, промивали насиченим водяним розчином хлориду натрію і потім сушили над сульфатом натрію. Розчинник відганяли з одержанням 0,75г(вихід 71%) 4,5,8-триметилтіохроман-6-карбонової кислоти.

ЯМР(м.д., розчинник дейтеро-хлороформ, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 1,14(3H, д), 2,33(3H, с), 1,75 - 2,35(2H, м), 2,55(3H, с), 2,9 - 3,1(2H, м), 3,2 - 3,5(2H, м), 7,60(H, с)

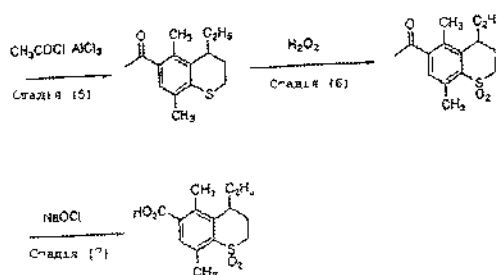
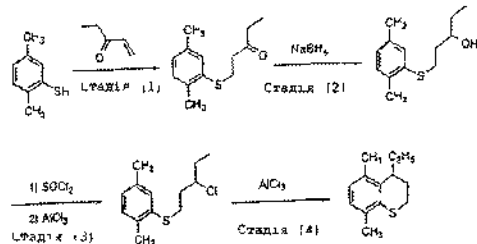
Стадія (5)

Колбу у формі баклажану на 30мл загрузали 0,75г(3,2ммоль) 4,5,8-триметилтіохроман-6-карбонової кислоти, 1,1г(9,5ммоль) 30% пероксиду водню і 1мл оцтової кислоти, і суміш давали реагувати за температури 100°C впродовж 2 годин. Реакційну суміш виливали у водяний розчин бісульфату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водяним розчином хлориду натрію і сушили над сульфатом натрію. Розчинник відганяли з одержанням 0,76г(вихід 98%) 1,1-диоксиду 4,5,8-триметилтіохроман-6-карбонової кислоти.

ЯМР(м.д., розчинник дейтеро-хлороформ, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 1,35(3H, д), 2,0 - 2,4(H, м), 2,57(3H, с), 2,77(3H, с), 3,3 - 3,8(4H, м), 7,67(H, с)

Приклад 3 одержання проміжної сполуки

1,1-диоксид 4-етил-5,8-диметилтіохроман-5-карбонової кислоти, використаний як вихідний матеріал у Прикладі 3 одержання, який буде описано пізніше, одержували в наступних стадіях



Стадія (1)

0,5мл триетиламіну додавали до суміші, яка містила 10,0г(72,5ммоль) 2,5-диметилтіофенолу, 7,32г(87,0ммоль) етилвінілкетону і 30мл дихлоретану, і суміш перемішували впродовж 1 години. Суміш розводили дихлорметаном, промивали насиченим водяним розчином бікарбонату натрію, сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували, і розчинник вилучали за зниженого тиску з одержанням 16,1г(вихід 100%) (2,5-диметилфеніл)-3-оксопентилсульфіду у вигляді безбарвного прозорого масла.

ЯМР(м.д., розчинник дейтеро-хлороформ, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 1,05(3H, т, J = 7Гц), 2,31(6H, с), 2,43(2H, к, J = 7Гц), 2,6 - 2,9(2H, м), 3,0 - 3,3 (2H, м), 6,9 - 7,2 (3H, м)

Стадія (2)

1,65г(43,6ммоль) боргідриду натрію поступово додавали до 16,1г(12,6ммоль) (2,5-диметилфеніл)-3-оксопентилсульфіду і 64мл етанолу за температури 0°C, і суміш перемішували впродовж 1 години за кімнатної температури. Суміш виливали в лід і водяний розчин, який містив 5% соляну кислоту і екстрагували дихлоретаном. Екстракт сушили над безводним сульфатом натрію, і розчинник відганяли за зниженого тиску з одержанням 16,3г(2,5-диметилфеніл)-3-гідроксипентилсульфіду у вигляді безбарвного прозорого масла.

ЯМР(м.д., розчинник дейтеро-хлороформ, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 0,59(3H, т), 1,3 - 1,9(4H, м), 2,31(6H, с), 2,9 - 3,1(2H, м), 6,8 - 7,2(3H, м)

Стадія (3)

4,94мл(67,8ммоль) тіонілхлориду поступово додавали по краплях до суміші, яка містила 10,0г(45,2ммоль) (2,5-диметилфеніл)-3-гідроксипентилсульфіду і 30мл дихлоретану, і суміш перемішували за температури 60°C впродовж 2 годин. Реакційну суміш охолоджували за кімнатної температури і розчинник відганяли за зниженого тиску. До одержаного залишку додавали дихлорметан, суміш промивали насиченим водяним розчином бікарбонату натрію і сушили над безводним сульфатом натрію, і розчинник відганяли за зниженого тиску з одержанням 10,9г(вихід 99%) (2,5-диметилфеніл)-3-хлорпентилсульфіду у вигляді неочищеного продукту. Цю сполуку використали для наступної реакції без будь-якого додаткового очищення.

ЯМР(м.д., розчинник дейтеро-хлороформ, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 1,03(3H, т), 1,5 - 2,4(4H, м), 2,32(6H, с), 2,8 - 3,2(2H, м), 3,9 - 4,2(H, м), 6,8 - 7,2(3H, м)

Стадія (4)

Суміш 9,40г(38,7ммоль) (2,5-диметилфеніл)-3-

хлорпентилсульфіду з дихлорметаном поступово додавали по краплях до суспензії, яка містила 5,18г(38,7ммоль) хлориду алюмінію і 20мл метиленхлориду, за температури 0°C, і отриману суміш перемішували впродовж 2годин і потім перемішували за кімнатної температури впродовж 2годин. Реакційну суміш виливали у суміш води з льодом і екстрагували метиленхлоридом. Екстракт сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували, і розчинник відганяли за зниженого тиску. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії(сипікагель, гексан-етилацетат = 20/1) з одержанням 3,64г(вихід 47%) 4-етил-5,8-диметилпхроману у вигляді коричневого масла.

ЯМР(м д, розчинник дейтеро-хлороформ, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 0,9 - 1,1(3Н, м), 1,4 - 2,5(10Н, м), 2,8 - 4,1(3Н, м), 6,8 - 7,2(2Н, м).

Стадія (5)

Змішаний розчин, який містив 1,91г(9,26ммоль) 4-етил-5,8-диметилпхроману і дихлоретан, додавали по краплях до змішаного розчину, який містив 1,49г(11,1ммоль) хлориду алюмінію, 0,82мл(11,6ммоль) ацетилхлориду і 6мл дихлорметану, за температури 0°C, і суміш перемішували впродовж 1,5годин. Реакційну суміш виливали в лід і розчин, який містив 5% соляну кислоту, і екстрагували дихлорметаном. Екстракт промивали насиченим водним розчином бісульфату натрію, сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували з одержанням 1,66г(вихід 72%) 6-ацетил-4-етил-5,8-диметилпхроману.

ЯМР(м д, розчинник дейтеро-хлороформ, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 0,99(3Н, т), 1,3 - 1,8(2Н, м), 2,2 - 2,6(2Н, м), 2,25(3Н, м), 2,38(3Н, с), 2,53(3Н, с), 2,8 - 3,8(3Н, м), 7,21(Н, с).

Стадія (6)

Змішаному розчину, який містив 1,66г(6,68ммоль) 6-ацетил-4-етил-5,8-диметилпхроману, 2,28мл(20,1ммоль) 30% водяного розчину пероксиду водню і 2,0мл оцтової кислоти, давали реагувати за температури 80°C впродовж 2 годин. Реакційну суміш охолоджували за кімнатної температури, додавали 2% водяний розчин бісульфату натрію, і суміш екстрагували етилацетатом і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію і потім насиченим водним розчином хлориду натрію і фільтрували, і потім розчинник відганяли за зниженого тиску. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії(сипікагель, гексан/етилацетат = 2/1) з одержанням 1,03г(вихід 55%) 6-ацетил-4-етил-5,8-диметилпхроман-1,1-диоксиду.

ЯМР(м д, розчинник дейтеро-хлороформ, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 1,53(3Н, т, J = 7Гц), 1,42(2Н, м), 2,2 - 2,6(2Н, м), 2,31(3Н, с), 2,53(3Н, с), 2,75(3Н, с), 2,9 - 3,8(3Н, с), 7,20(Н, с).

Стадія (7)

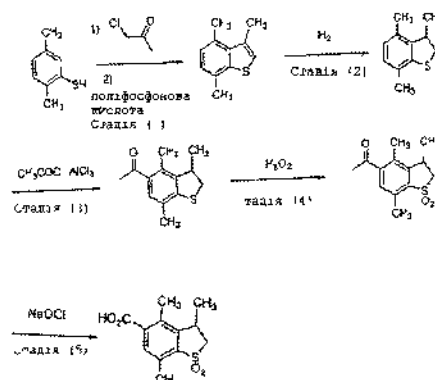
13мл водяного розчину гіпохлориту натрію додавали по краплях до змішаного розчину, який містив 1,03г(3,67ммоль) 6-ацетил-4-етил-5,8-диметилпхроман-1, 1-диоксиду і 4мл диоксану, за температури 0°C, і суміш перемішували за температури 0°C впродовж 1 години. Далі суміш перемішували за кімнатної температури впродовж ночі. 5мл 20% водяного розчину сульфату натрію

додавали до суміші, і суміш промивали дихлорметаном. Водяний шар підкисляли(pH1) концентрованою соляною кислотою, екстрагували етилацетатом, сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували, і розчинник відганяли за зниженого тиску з одержанням 0,90г(вихід 87%) 4-етил 5,8-диметилпхроман-1,1-диоксиду.

ЯМР(м д, розчинник дейтеро-хлороформ, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 1,07(3Н, т), 1,5 - 1,8(2Н, м), 2,3 - 2,7(2Н, м), 2,49(3Н, с), 3,0 - 3,9(3Н, м), 7,55(Н, с).

Приклад 4 одержання проміжної сполуки

1,1-Диоксид 3,4,7-триметил-2-гідробензо[б]тіофен-5-карбонової кислоти, використаний як вихідний матеріал у Прикладі 4 одержання, який буде описано пізніше, одержували в наступних стадіях.



Стадія (1)

Копбу у формі баклажану на 100мл загрузжали 4,0г(29ммоль) 2,5-диметилтіофену як заміщеного тіофену, 3,2г(35ммоль, 1,2екв) хлорацетону як α-галогенкарбонільної сполуки, 4,0г(29ммоль, 1екв) безводного карбонату калію і 30мл ацетону, і суміш нагрівали зі зворотнім хоподильником упродовж 2 годин. Реакційній суміші давали охолонути, потім вилучали нерозчинний матеріал шляхом фільтрування, і ацетон відганяли. Одержаний залишок повторно диспергували в н-гексані і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, і потім розчинник відганяли. До одержаного залишку додавали 100г поліфосфорної кислоти як дегідратуючо-конденсуючого агента, і суміш перемішували за кімнатної температури впродовж 1 години. Реакційну суміш виливали в суміш води з льодом, і білі кристали, які осаджувались, повторно диспергували в н-гексані і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Розчинник відганяли з одержанням 4,5г(вихід 88%) 3,4,7-триметилтіофену.

ЯМР(м д, розчинник дейтеро-хлороформ, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 2,48(3Н, с), 2,62(3Н, с), 2,72(3Н, с), 2,98(3Н, с).

Стадія (2)

Копбу у формі баклажану на 50мл загрузжали 1,0г 3,4,7-триметилбензо[б]тіофену, одержаного у стадії (1), 30мл етанолу і 50мг оксиду платини для проведення пдрування за атмосферного тиску. Після завершення реакції етанол відганяли з одержанням 0,94г(вихід 93%) 3,4,7-триметил-2-

гідробензо[*b*]тіофену

ЯМР(м д, розчинник дейтеро-хлороформ, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 1,24(3H, д), 2,21(3H, с), 2,28(3H, с), 2,7 - 3,1(H, м), 3,4 - 3,8(2H, м), 6,98(3H, с)

Стадія (3)

Колбу у формі баклажану на 100мл загрузали 2,33г(16,0ммоль, 1,2екв) хлориду алюмінію і 10мл дихлорметану, і суміш охолоджували льодом. До цієї суміші додавали по краплях 1,15мл(1,26г, 17,5ммоль, 1,1екв) ацетилхлориду, і суміш перемішували з охолодженням льодом упродовж 15 хвилин. Потім додавали по краплях розчин 2,60г(14,6ммоль) 3,4,7-2-гідробензо[*b*]тіофену в 10мл дихлорметану.

Суміш перемішували з охолодженням льодом упродовж 30 хвилин, перемішували за кімнатної температури впродовж 3 годин і виливали в суміш води з льодом для припинення реакції. Водяний шар екстрагували дихлорметаном, і органічний шар промивали насиченим водняним розчином хлориду натрію і потім сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли з одержанням 2,48г(вихід 77%) 5-ацетил-3,4,7-триметил-2-гідробензо[*b*]тіофену.

ЯМР(м д, розчинник дейтеро-хлороформ, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 1,24(3H, д), 2,25(3H, с), 2,43(3H, с), 2,54(3H, с), 2,95(H, д), 3,5 - 3,8(2H, м), 7,30(H, с)

Стадія (4)

Колбу у формі баклажану на 30мл загрузали 2,48г(11,3ммоль) 5-ацетил-3,4,7-триметил-2-гідробензо[*b*]тіофену, 3,8мл 30% водяного розчину перексиду водню і 3мл оцтової кислоти, і суміші давали реагувати за температури 100°C впродовж 2 годин. Реакційну суміш виливали у водяний розчин сульфату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водняним розчином хлориду натрію і сушили над безводним сульфатом натрію, і потім розчинник відганяли з одержанням 2,67г(вихід 94%) 5-ацетил-3,4,7-триметил-2-гідробензо[*b*]тіофен-1,1-диоксиду.

ЯМР(м д, розчинник дейтеро-хлороформ, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 1,50(3H, д), 2,39(3H, с), 2,57(3H, с), 2,63(3H, с), 3,25(H, д), 3,5 - 3,75(2H, м), 7,35(H, с)

Стадія (5)

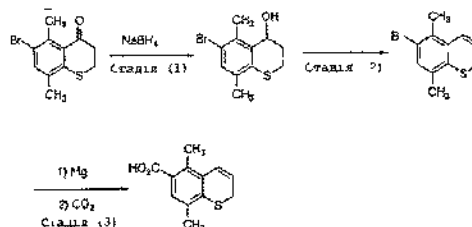
Колбу у формі баклажану на 50мл загрузали 11,6мл 6,3% соляної кислоти, і вміст охолоджували льодом. Додавали по краплях розчин 2,67г(10,6ммоль) 5-ацетил-3,4,7-триметил-2-гідробензо[*b*]тіофен-1,1-диоксиду в 10мл 1,4 диоксану. Після додавання суміш нагрівали до кімнатної температури і потім перемішували впродовж 3 годин. Потім додавали водяний розчин сульфату натрію, реакційну суміш промивали два рази метипенхлоридом і потім додавали 10мл концентрованої соляної кислоти з охолодженням льодом. Суміш екстрагували три рази етилацетатом і потім сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли з одержанням 2,38г(вихід 88%) 1,1-диоксиду 3,4,7-триметил-2-гідробензо[*b*]тіофен-5-карбонової кислоти.

ЯМР(м д, розчинник дейтеро-хлороформ, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 1,50(3H, д), 2,58(3H, с), 2,65(3H, с), 3,28(H, д), 3,5 - 3,75(2H,

м), 7,85(H, с)

Приклад 5 одержання проміжної сполуки

5,8-Диметил-3,4-дегідротіохроман-6-карбонову кислоту, використану як вихідний матеріал у Прикладі одержання 5, який буде описано пізніше, одержували в наступних стадіях



Стадія (1)

У колбу у формі баклажану на 100мл розчиняли в 30мл метанолу 5,0г(18,4ммоль) 6-бром-5,8-диметилтіохроман-4-ону як галогенованого похідного тіохроман-4-ону і додавали 0,35г(9,2ммоль, 0,5екв) боргидриду натрію як відновлювача за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин, потім додавали розведену кислоту, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водняним розчином хлориду натрію, сушили над безводним сульфатом натрію, і потім розчинник відганяли з одержанням 0,49г(вихід 95%) 6-бром-5,8-диметилтіохроман-4-олу.

ЯМР(м д, розчинник дейтеро-хлороформ, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 1,8 - 3,3(4H, м), 2,21(3H, с), 2,42(3H, с), 5,06(H, т), 7,30(H, с)

Стадія (2)

Колбу на 200мл з трубкою Dean Stark загрузали 4,0г(16,6ммоль) 6-бром-5,8-диметилтіохроман-4-олу, одержаного у стадії (1), 100мл бензолу і 10мг(0,06ммоль, 0,0036екв) п-толуолсульфокислоти, і суміш нагрівали зі зворотним холодильником упродовж 1 години. Після охолодження реакційну суміш послідовно промивали водняним розчином бікарбонату натрію і насиченим водняним розчином хлориду натрію і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли з одержанням 2,6г(вихід 69%) 6-бром-5,8-диметил-3,4-дегідротіохроману.

ЯМР(м д, розчинник дейтеро-хлороформ, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 2,30(6H, с), 3,32(2H, д), 5,9 - 6,2(H, м), 6,6 - 7,0(2H, м)

Стадія (3)

Тригорлову колбу на 200мл загрузали 50мл ТГФ і 0,58г(23ммоль, 1,2екв) магнію, і суміш активували шляхом додання 2 шматочків йоду і 5 крапель етилброміду. Потім додавали по краплях розчин 4,88г(19ммоль) 6-бром-5,8-диметил-3,4-дегідротіохроману, одержаного у стадії (2), в 5мл ТГФ, і суміш нагрівали зі зворотним холодильником упродовж 4 годин. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури і потім барботували її газоподібним диоксидом вуглецю впродовж 2 годин. Реакцію припиняли додаванням по краплях 5% соляної кислоти, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Одержаний органічний шар екстрагували водняним розчином карбонату калію, водяний шар промивали етилацетатом, нейтралі-

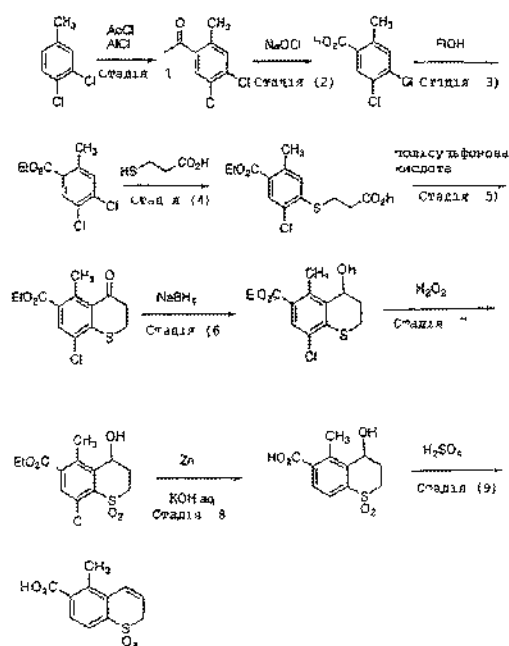
зували шляхом додання 5% соляної кислоти і екстрагували етилацетатом. Одержаний органічний шар промивали насиченим водняним розчином хлориду натрію і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли з одержанням 1,9г(вихід 46%) 5,8-диметил-3,4-дегідротіохроман-6-карбонової кислоти.

ЯМР(м.д., розчинник дейтеро-хлороформ, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 2,32(3H, c), 2,60(3H, c), 3,33(2H, dd), 5,9 - 6,1(H, m), 6,81(H, d), 7,67(H, c).

ІК-таблетка KBr, см⁻¹ 3300 - 2600, 1680

Приклад 6 одержання проміжної сполуки

1,1-Діоксид 5-метил-3,4-дегідротіохроман-6-карбонової кислоти, використаний як вихідний матеріал у Прикладі одержання 6, який буде описано пізніше, одержували в наступних стадіях



Стадія (1)

80мл(100г, 621ммоль) 3,4-дихлортолуолу як галогензаміщеного похідного бензолу додавали до розчину 100г(750ммоль, 1,21екв.) хлориду алюмінію як кислотного каталізатору в 250мл 1,2-дихлоретану і потім додавали по краплях за кімнатної температури 55мл(774ммоль, 1,25екв.) ацетилхлориду як ацетилюючого агента. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували за кімнатної температури впродовж 10хвилин і потім перемішували за температури 70 - 75°C впродовж 5 годин. Після охолодження реакційну суміш поступово додавали до 300мл суміші води з льодом і розділяли на два шари. Одержаний органічний шар концентрували. Одержаний водяний шар екстрагували етилацетатом з одержанням органічного шару, і цей органічний шар додавали до вищеодержаного концентрованого органічного шару. Суміш органічних шарів промивали 5% соляною кислотою один раз, водняним розчином карбонату натрію два рази і насиченим водняним розчином хлориду натрію один раз, потім сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли за зниженого тиску з одержанням 125,1г(вихід

86%) 3,4-дихлор-6-метилацетофенону у вигляді неочищеного продукту.

ЯМР(м.д., розчинник дейтеро-ацетон, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 2,47(3H, c), 2,58(3H, c), 7,50(H, c), 7,97(H, c).

Стадія (2)

1,350мл(1,96моль, 3екв.) 12,9% ппохлориту натрію як окислювача розводили 400мл води і охолоджували до 8°C на льоді. До цієї суміші додавали по краплях розчин 132,3г(652ммоль) 3,4-дихлор-6-метилацетофенону, одержаного у стадії (1), у 130мл діоксану за температури 10°C або більш низької температури і потім розводили ще 130мл діоксану. Потім баню з льодом усували і суміш перемішували за кімнатної температури. Після того, як температура всередині реакційної системи досягла 15°C, реакційну суміш знову перемішували за охолодження льодом упродовж 1 години. Потім льодяну баню усували і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури впродовж 3,0 годин. Потім додавали 50мл водяного розчину, який містив 10,0г(79ммоль) сульфту натрію. Реакційну суміш промивали два рази метиленхлоридом і потім додавали 170мл концентрованої соляної кислоти з охолодженням на льоді. Суміш екстрагували 3 рази етилацетатом, і потім одержаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли за зниженого тиску з одержанням 119,3г(вихід 83%) 3,4-дихлор-6-метилбензойної кислоти у вигляді неочищеного продукту.

ЯМР(м.д., розчинник ацетон d-6, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 2,59(3H, c), 7,52(H, c), 8,04(H, c).

Стадія (3)

92,1г(421ммоль) 3,4-дихлор-6-метилбензойної кислоти, одержаної у стадії (2), розчиняли в 550мл етанолу як етерифікуючого агента, так і розчинника, додавали 20мл концентрованої сірчаної кислоти як кислотного каталізатору, і суміш нагрівали зі зворотнім холодильником упродовж 7 годин. Етанол відганяли за зниженого тиску, додавали льодяну воду, і суміш екстрагували етилацетатом два рази. Одержаний органічний шар послідовно промивали водняним розчином карбонату натрію і насиченим водняним розчином хлориду натрію і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли за зниженого тиску з одержанням 103,4г(вихід 97%) етил-2,4-дихлор-6-метилбензоату у вигляді неочищеного продукту.

ЯМР(м.д., розчинник дейтеро-ацетон, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 1,39(3H, t), 2,57(3H, c), 4,35(2H, c), 7,52(H, c), 7,98(H, c).

Стадія (4)

23,4мл(268ммоль, 1,1екв.) 3-меркаптопропіонової кислоти додавали до 215мл розчину 53,7г(231ммоль) етил-3,4-дихлор-6-метилбензоату, одержаного у стадії (3), і 37,9г(268ммоль, 1,1екв.) карбонату калію в N,N-диметилформаміді(ДМФ) за кімнатної температури, і потім суміш перемішували з нагріванням за температури 120 - 125°C впродовж 20хвилин. Реакційну суміш охолоджували до приблизно 50°C, додавали етилацетат і воду і для вилучення ДМФ та нейтральних компонентів реакційну суміш промивали етилацетатом 4 рази і один раз гексаном.

До одержаного водяного шару додавали концентровану соляну кислоту для осадження кристалів, суміші давали деякий час стояти, і кристали випустили шляхом фільтрування і промивали три рази водою. Одержані таким чином кристали розчиняли в етилацетаті, одержаний органічний шар промивали насиченим водяним продуктом хлориду і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли за зниженого тиску з одержанням 50,4г(вихід 60%) 3-(2-4-етоксикарбоніл-5-метилфенілтіо)пропіонової кислоти у вигляді неочищеного продукту.

ЯМР(м д, розчинник дейтеро-ацетон, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 1,38(3H, т), 2,58(3H, т), 2,79(2H, т), 3,35(2H, т), 7,33(H, с), 7,87(H, с)

Стадія (5)

167г поліфосфорної кислоти як кислотного катализатору нагрівали до 80 - 85°C і до неї додавали на протязі 5 хвилин 47,7г(157ммоль) 3-(2-хлор-4-етоксикарбоніл-5-метилфенілтіо)пропіонової кислоти, одержаної у стадії (4)

Потім суміш перемішували з нагріванням упродовж 1 години і 20 хвилин. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури і потім додавали її повільно до суміші, яка містила 191г(1,80ммоль) карбонату натрію і лід, і суміш перемішували за кімнатної температури, поки карбонат натрію не розчинявся майже повністю. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом два рази, і одержаний органічний шар промивали насиченим водяним розчином хлориду натрію один раз і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли за зниженого тиску з одержанням 41,3г(вихід 85%) 8-хлор-6-етоксикарбоніл-5-метилтіохроман-4-ону у вигляді неочищеного продукту.

ЯМР(м д, розчинник дейтеро-ацетон, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 1,38(3H, т), 2,58(3H, с), 2,9 - 3,1(2H, м), 3,3 - 3,5(2H, м), 4,34(2H, к), 7,81(H, с)

Стадія (6)

88,4г(311ммоль) 8-хлор-6-етоксикарбоніл-5-метилтіохроман-4-ону, одержаного у стадії (5), розчиняли в 200мл етанолу і потім розчиняли в 200мл дихлорметану. Цей розчин охолоджували до 5 - 10°C і додавали 5,9г(155ммоль) борпдриди натрію. Реакційну суміш перемішували за указаної температури впродовж 30 хвилин і потім перемішували за кімнатної температури впродовж 3 годин. Потім реакційну суміш виливали в 400мл 5% водяного розчину соляної кислоти і екстрагували 900мл дихлорметану. Потім одержаний органічний шар промивали насиченим водяним розчином хлориду натрію і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли з одержанням 86,8г(вихід 97%) 8-хлор-6-етоксикарбоніл-5-метилтіохроман-4-олу.

ЯМР(м д, розчинник дейтеро-ацетон, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 1,35(3H, т), 1,6 - 3,7(5H, м), 2,62(3H, с), 4,1 - 4,8(H, шир с), 5,13(H, м), 7,71(H, с)

Стадія (7)

25,8г(90,0ммоль) 8-хлор-6-етоксикарбоніл-5-метилтіохроман-4-олу, одержаного у стадії (6), розчиняли в 70мл оцтової кислоти, додавали

46,0мл(0,45ммоль, 5,0екв) 30% водяного розчину перексиду водню, і суміш перемішували з нагріванням за температури 80°C впродовж 4 годин. Реакційній суміші давали охолонути, і одержаний твердий матеріал випустили шляхом фільтрування, промивали 200мл води і сушили за зниженого тиску з одержанням 21,9г(вихід 95%) 8-хлор-6-етоксикарбоніл-4-гідрокси-5-метилтіохроман-1,1-диоксиду.

ЯМР(м д, розчинник дейтеро-хлороформ, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 1,40(3H, т), 2,59(3H, с), 2,5 - 4,2 (4H, м), 4,40(2H, к), 5,09(H, шир с), 7,67(H, с)

Стадія (8)

10,0г(31,3ммоль) 8-хлор-6-етоксикарбоніл-4-гідрокси-5-метилтіохроман-1,1-диоксиду, одержаного у стадії(7), розчиняли у 30мл етанолу і додавали 50мл 16% водяного розчину гідроксиду калію і 6,1г(83,3ммоль, 3,0екв) порошку цинку. Суміш перемішували з нагріванням за температури 50°C впродовж 3 годин. Після завершення реакції порошок цинку відфільтровували. Після охолодження реакційної суміші додавали 2 н водяний розчин соляної кислоти до досягнення рН суміші величини 1. Потім суміш екстрагували два рази етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водяним розчином хлориду натрію і потім сушили над безводним сульфатом натрію, і розчинник відганяли з одержанням 11,5г(вихід 100%) 1, 1-диоксиду 4-гідрокси-5-метилтіохроман-6-карбонової кислоти.

ЯМР(м д, розчинник дейтеро-ацетон, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 2,5 - 2,8(2H, м), 2,69(3H, с), 3,1 - 4,1(2H, м), 5,22(H, т), 7,75(H, д), 7,94(H, д) Т пл 172 - 173°C

Стадія (9)

3,0г(11,8 ммоль) 1,1-диоксиду 4-гідрокси-5-метилтіохроман-6-карбонової кислоти, одержаного у стадії (8), розчиняли в 10мл толуолу, додавали 0,1мл концентрованої сірчаної кислоти, і суміш перемішували з нагріванням за температури 70°C впродовж 5 годин. Після завершення реакції під час охолодження реакційної суміші додавали насичений водяний розчин бікарбонату натрію до досягнення рН суміші величини 10. Потім домішки екстрагували етилацетатом. До водяного шару на бані з льодом додавали 5% соляну кислоту до досягнення рН величини 1. Суміш екстрагували два рази етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водяним розчином хлориду натрію і сушили над безводним сульфатом натрію. Потім розчинник відганяли з одержанням 2,5г(вихід 89%) 1,1-диоксиду 5-метил-3,4-дегідротіохроман-6-карбонової кислоти.

ЯМР(м д, розчинник дейтеро-ацетон, внутрішній стандарт тетраметилсилан) 2,62(3H, с), 4,10(2H, м), 6,45(H, ддд), 7,20(H, д), 7,83(H, д), 7,95(H, д)

Т пл 183 - 186°C

Далі будуть пояснитись Приклади одержання нового похідного піразолу для досягнення першої мети даного винаходу.

Препаративний Приклад 1

Колбу у формі баклажану на 100мл загрузали 1,0г(3,9ммоль) 1,1-диоксиду 3,3,4,7-тетраметил-2-гідробензо[б]тіофен-5-карбонової кислоти,

0,48г(4,3ммоль, 1,1екв) 1-етил-5-гідроксипіразолу і 100мл трет-амілового спирту Як дегідратуючий агент додавали 1,04г(5,0ммоль, 1,3екв) N,N'-дициклогексилкарбодіміду(ДЦК), і суміші давали реагувати за кімнатної температури впродовж 4 годин До реакційної суміші додавали 0,53г(3,9ммоль, 1екв) карбонату калію як основи, і суміші давали реагувати далі за температури 100°C впродовж 2 годин Після завершення реакції розчинник відганяли і залишок розділяли на шари шляхом додання 50мл етилацетату і 50мл води Одержаний водяний шар нейтралізували 5% соляною кислотою і потім екстрагували етилацетатом, і одержаний органічний шар промивали насиченим водяним розчином хлориду натрію і сушили над безводним сульфатом натрію Розчинник відганяли з одержанням 0,8г(вихід 57%) 3,3,4,7-тетраметил-5-(1-етил-5-гідроксипіразол-4-іл)карбоніл-2-гідробензо[б]тіофен-1,1-диоксиду(Сполуки №94)

Препаративний Приклад 2

Колбу у формі баклажану на 50мл загрузали 0,76г(2,8ммоль) 1,1-диоксиду 4,5,8-триметилтіохроман-6-карбонової кислоти, 0,35г(2,1ммоль, 1,1екв) 1-етил-5-гідроксипіразолу і 5мл третамілового спирту і додавали розчин 0,70г(3,4ммоль, 1,2екв) N,N'-дициклогексилкарбодіміду(ДЦК) в 5мл третамілового спирту за кімнатної температури Суміші давали реагувати за кімнатної температури впродовж 2 годин, потім додавали 0,58г(2,8ммоль, 1,5екв) карбонату калію, і суміші давали реагувати за температури 100°C впродовж 6 годин Розчинник відганяли, залишок розподіляли в 30мл води і 30мл етилацетату ДЦК-сечовину як нерозчинний матеріал вилучали шляхом фільтрування Органічний шар екстрагували два рази 10мл 5% водяного розчину карбонату калію Водяні шари об'єднували і підкисляли концентрованою соляною кислотою і після цього екстрагували етилацетатом Екстракт промивали насиченим водяним розчином хлориду натрію і сушили над безводним сульфатом натрію з одержанням 0,77г неочищеного продукту Неочищений продукт перекристалізовували з етанолу з одержанням 0,52г(вихід 51%) 4,5,8-триметил-6-(1-етил-5-гідроксипіразол-4-іл)карбонілтіохроман-1,1-диоксиду(Сполуки №302)

Препаративний приклад 3

0,9г(3,2ммоль) 1,1-диоксиду 4-етил-5,8-диметилтіохроман-6-карбонової кислоти, одержаного у Прикладі 3 одержання проміжної сполуки, 0,43г(3,8ммоль) 1-етил-5-гідроксипіразолу і 0,79г(3,8ммоль) ДЦК додавали до 5мл третамілового спирту, і суміші давали реагувати за кімнатної температури впродовж 2,5 годин Після цього додавали 0,31г(2,2ммоль) карбонату калію і суміші давали реагувати за температури 80°C впродовж 4 годин Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і розчинник відганяли за зниженого тиску До залишку для його розчинення додавали 2% водяний розчин карбонату натрію, і нерозчинний матеріал відфільтровували Одержаний водяний розчин промивали етилацетатом і додавали 12н соляну кислоту таким чином, щоб суміш мала pH1 Одержану маслянисту речовину

екстрагували етилацетатом Етилацетатний шар відокремлювали і промивали насиченим водяним розчином хлориду натрію, і розчинник відганяли за зниженого тиску з одержанням 1,2г(вихід 100%) 4-етил-5,8-диметил-6-(1-етил-5-гідроксипіразол-4-іл)карбонілтіохроман-1,1-диоксиду(Сполуки №301)

Препаративний Приклад 4

Колбу у формі баклажану на 50мл загрузали 2,38г(9,4ммоль)1,1-диоксиду 3,4,7-триметил-2-гідробензо[б]тіофен-5-карбонової кислоти, 1,15г(10,3ммоль, 1,1екв) 1-етил-5-гідроксипіразолу і 10мл третамілового спирту і додавали розчин 2,31г(12,2ммоль, 1,3екв) ДЦК в 5мл третамілового спирту за кімнатної температури Суміші давали реагувати за кімнатної температури впродовж 2 годин, потім додавали 1,68г(12,2ммоль, 3екв) карбонату калію, і суміші давали реагувати за температури 100°C впродовж 6 годин Розчинник відганяли, залишок розподіляли в 50мл води і 50мл етилацетату, і ДЦК-сечовину як нерозчинний матеріал відфільтровували Органічний шар екстрагували два рази 15мл 5% водяного розчину карбонату калію, додавали водяний шар Водяні шари збирали і підкисляли концентрованою соляною кислотою і після цього екстрагували етилацетатом Екстракт промивали насиченим водяним розчином хлориду натрію, і розчинник відганяли з одержанням 2,34г неочищеного продукту Неочищений продукт перекристалізовували з етанолу з одержанням 1,39г(вихід 42%) 3,4,7-триметил-5-(1-етил-5-гідроксипіразол-4-іл)карбоніл-2-гідробензо[б]тіофен-1,1-диоксиду(Сполуки №82)

Препаративний Приклад 5

Колбу у формі баклажану на 100мл загрузали 0,96г(4,4ммоль) 5,8-диметил-3,4-дегдротіохроман-6-карбонової кислоти, одержаної у Прикладі 5 одержання проміжної сполуки, 0,54г(4,8ммоль, 1,1екв) 1-етил-5-гідроксипіразолу і 10мл дихлорметану і додавали 1,08г(5,2ммоль, 1,2екв) ДЦК як дегідратуючого агента Суміші давали реагувати за кімнатної температури впродовж 2 годин Нерозчинну ДЦК-сечовину відфільтровували, і фільтрат концентрували і потім очищали шляхом колонокової хроматографії на силікагелі(проявний розчин етилацетат гексан, суміш 1:1) До 0,81г(2,6ммоль) ефірної проміжної сполуки, одержаної в результаті очищення, додавали 0,53г(3,9ммоль, 1,5екв) карбонату калію як основи і 2,0мл 1, 4-диоксану, і суміші давали реагувати далі за температури 120°C впродовж 2годин Після завершення реакції розчинник відганяли, і залишок розділяли на шари шляхом додання 50мл етилацетату і 50мл води Одержаний водяний шар нейтралізували 5% соляною кислотою і потім екстрагували етилацетатом Одержаний органічний шар промивали насиченим водяним розчином хлориду натрію і сушили над безводним сульфатом натрію Розчинник відганяли з одержанням 0,63г(вихід 57%) 5,8-диметил-6-(1-етил-5-гідроксипіразол-4-іл)карбоніл-3,5-дегдротіохроману(Сполуки №289)

Стадія (2)

Колбу у формі баклажану на 30мл загрузали 75мг(0,24ммоль) 5,8-диметил-6-(1-етил-5-

гідроксипіразол-4-іл)карбоніл-3,4-дегідротіохроману, одержаного у стадії (1), 7мг оксиду платини і 3мл етанолу, і суміш піддавали гідруванню за кімнатної температури за атмосферного тиску. Після проведення реакції впродовж 8 годин оксид платини відфільтровували і етанол відганяли з одержанням 67мг(вихід 88%) 5,8-диметил-6-(1-етил-5-гідроксипіразол-4-іл)тіохроману (Сполуки 290). Вихід після стадій (1) і (2) був 50%.

Препаративний приклад 6

5-метил-6-(1-етил-5-гідроксипіразол-4-іл)карбонілтіохроман-1,1-диоксид (Сполуки №303) одержували по суті так, як у Прикладі одержання 5, за виключенням того, що замість 5,8-диметил-3,4-дегідротіохроман-6-карбонової кислоти використовували 1,1-диоксид 5-метил-3,4-дегідротіохроман-6-карбонової кислоти, одержаний у Прикладі 10 одержання проміжної сполуки.

Препаративний Приклад 7

Колбу у формі баклажану на 100мл загрузали 0,4г(1,1ммоль) 3,3,4,7-тетраметил-5-(1-етил-5-гідроксипіразол-4-іл)карбоніл-2-гідробензо[б]тіофен-1,1-диоксиду (Сполуки №94), одержаного у Прикладі одержання 1, 10мл дихлорметану, 10мл води і 0,2г(1,4ммоль) карбонату калію і додавали по краплях 0,19г(1,3ммоль, 1,2екв) н-пропансульфонілхлориду за кімнатної температури. Додавали 50мг хлориду бензилтриетиламонію(BTEAC), і суміш давали реагувати за указаної температури впродовж 2 годин. Потім реакційну суміш розділяли на шари. Одержаний водяний шар екстрагували дихлорметаном, і одержаний органічний шар промивали насиченим водняним розчином хлориду натрію і потім сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли з одержанням 0,45г(вихід 87%) 3,3,4,7-тетраметил-5-(1-етил-5-н-пропансульфонілоксипіразол-4-іл)карбоніл-2-гідробензо[б]тіофен-1,1-диоксиду (Сполуки №95).

Препаративний Приклад 8

Колбу у формі баклажану на 100мл загрузали 0,4г(1,1ммоль) 3,3,4,7-тетраметил-5-(1-етил-5-гідроксипіразол-4-іл)карбоніл-2-гідробензо[б]тіофен-1,1-диоксиду, 10мл дихлорметану, 10мл води і 0,2г(1,4ммоль, 1,3екв) карбонату калію і додавали по краплях 0,25г(1,3ммоль, 1,2екв) п-толуолсульфокислоти за кімнатної температури. Додавали 50мг хлориду бензилтриетиламонію(BTEAC), і суміш давали реагувати за указаної температури впродовж 2 годин і потім розділяли на шари. Одержаний водяний шар екстрагували дихлорметаном, і одержаний органічний шар промивали насиченим водняним розчином хлориду натрію і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли з одержанням 0,52г(вихід 91%) 1,1-диоксиду 3,3,4,7-тетраметил-5-(1-етил-5-п-толуолсульфонілоксипіразол-4-іл)карбоніл-2-гідробензо[б]тіофен-5-карбонової кислоти (Сполуки №96).

Препаративний Приклад 9

Колбу у формі баклажану на 30мл загрузали 0,25г(0,69ммоль) 4,5,8-триметил-6-(1-етил-5-гідроксипіразол-4-іл)карбонілтіохроман-1,1-диоксиду, 5мл дихлорметану, 5мл води і 0,09г(0,69ммоль, 1екв) карбонату калію і додава-

ли по краплях 0,11г(0,76ммоль, 1,1екв) н-пропансульфонілхлориду з перемішуванням за кімнатної температури. Додавали 5мг хлориду бензилтриетиламонію(BTEAC), і суміш давали реагувати за вищезазначеної температури впродовж 2 годин і потім розділяли на два шари. Органічний шар промивали насиченим водняним розчином хлориду натрію і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли з одержанням 0,35г неочищеного продукту, який перекристалізовували з етанолу з одержанням 0,31г(вихід 95%) 4,5,8-триметил-6-(1-етил-5-н-пропансульфонілоксипіразол-4-іл)карбонілтіохроман-1,1-диоксиду (Сполуки №304).

Препаративний Приклад 10

Колбу у формі баклажану на 30мл загрузали 0,18г(0,50ммоль) 4,5,8-триметил-6-(1-етил-5-гідрокси-4-іл)карбонілтіохроман-1,1-диоксиду, 5мл дихлорметану, 5мл води і 0,07г(0,50ммоль, 1екв) карбонату натрію і додавали по краплях розчин 0,10г(0,55ммоль, 1,1екв) п-толуолсульфонілхлориду в 1мл дихлорметану з перемішуванням за кімнатної температури. Додавали 5мг хлориду бензилтриетиламонію(BTEAC), і суміш давали реагувати за вищезазначеної температури впродовж 2 годин і потім розділяли на шари. Водяний шар екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали насиченим водняним розчином хлориду натрію і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли з одержанням 0,30г неочищеного продукту, який потім перекристалізовували з етанолу з одержанням 0,20г(вихід 77%) 4,5,8-триметил-6-(1-етил-5-п-толуолсульфонілоксипіразол-4-іл)карбонілтіохроман-1,1-диоксиду (Сполуки №305).

Препаративний Приклад 11

Колбу у формі баклажану на 30мл загрузали 0,30г(0,86ммоль) 3,4,7-триметил-5-(1-етил-5-гідроксипіразол-4-іл)карбоніл-2-гідробензо[б]тіофен-1,1-диоксиду, 5мл дихлорметану, 5мл води і 0,12г(0,69ммоль, 0,8екв) карбонату калію і додавали по краплях 0,16г(0,95ммоль, 1,1екв) н-пропансульфонілхлориду з перемішуванням за кімнатної температури. Додавали 5мг хлориду триетиламонію(BTEAC), і суміш давали реагувати за вищезазначеної температури впродовж 2 годин і потім розділяли на шари. Водяний шар екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали насиченим водняним розчином хлориду натрію і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли з одержанням 0,40г неочищеного продукту, який потім перекристалізовували з етанолу з одержанням 0,31г(вихід 79%) 3,4,7-триметил-5-(1-етил-5-н-пропансульфонілоксипіразол-4-іл)-3-гідробензо[б]тіофенкарбоніл-1,1-диоксиду (Сполуки №83).

Препаративний Приклад 12

Колбу у формі баклажану на 30мл загрузали 0,25г(0,72ммоль) 3,4,7-триметил-5-(1-5-гідроксипіразол-4-іл)карбоніл-2-гідробензо[б]тіофен-1,1-диоксиду, 5мл дихлорметану, 5мл води і 0,10г(0,72ммоль, 1екв) карбонату калію і додавали по краплях розчин

0,15г(0,72ммоль, 1,1екв) п-толуолсульфонілхлориду в 1мл дихлорметану з перемішуванням за кімнатної температури. Додавали 5мг хлориду триетиламонію(BTEAC), і суміші давали реагувати за вищезазначеної температури впродовж 2 годин і потім розділяли на шари. Водяний шар екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали насиченим водяним розчином хлориду натрію і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли з одержанням 0,34г неочищеного продукту, який потім перекристалізовували з етанолу з одержанням 0,29г(вихід 80%) 3,4,7-триметил-5-(1-етил-п-толуолсульфонілокси)піразол-4-іл)карбоніл-2-гідробензо[б]тіофен-1,1-диоксиду (Сполуки №84)

Препаративний Приклад 13

Колбу у формі баклажану на 30мл загрузали 0,30г(0,86ммоль) 3,4,7-триметил-5-(1-етил-5-гідроксипіразол-4-іл)карбоніл-2-гідробензо[б]тіофен-1,1-диоксиду, 5мл дихлорметану, 5мл води і 0,12г(0,95ммоль, 1,1екв) карбонату калію і додавали по краплях 0,12г(0,95ммоль, 1,1екв) етансульфонілхлориду з перемішуванням за кімнатної температури. Додавали 5мг хлориду триетиламонію(BTEAC), і суміші давали реагувати за вищезазначеної температури впродовж 2 годин і потім розділяли на шари. Водяний шар екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали насиченим водяним розчином хлориду натрію і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли з одержанням 0,35г неочищеного продукту, який потім перекристалізовували з етанолу з одержанням 0,24г(вихід 63%) 3,4,7-триметил-5-(1-етил-5-етансульфонілокси)піразол-4-іл)-2-гідробензо[б]тіофенкарбоніл-1,1-диоксиду (Сполуки №308)

Препаративний Приклад 14

Колбу у формі баклажану на 30мл загрузали 0,30г(0,86ммоль) 3,4,7-триметил-5-(1-етил-5-гідроксипіразол-4-іл)карбоніл-2-гідробензо[б]тіофен-1,1-диоксиду, 5мл дихлорметану і 0,09г(1,1ммоль, 1,3екв) пірідину. З перемішуванням суміші з охолодженням на льоді додавали по краплях 0,10г(0,95ммоль, 1,1екв) хлорангідриду ізомасляної кислоти. Суміш переливали з охолодженням льодом упродовж 30хвилин і потім давали їй реагувати за кімнатної температури впродовж 2 годин. Реакцію припиняли додаванням 5мл води, і потім водяний шар екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали 5% соляною кислотою, 5% водяним розчином карбонату калію і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли з одержанням 0,28г неочищеного продукту, який потім перекристалізовували з етанолу з одержанням 0,27г(вихід 75%) 3,4,7-триметил-5-(1-етил-5-ізопропілкарбонілокси)піразол-4-іл)-2-гідробензо[б]тіофенкарбоніл-1,1-диоксиду (Сполуки №307)

Препаративний Приклад 15

Колбу у формі баклажану на 30мл загрузали 0,24г(0,69ммоль) 3,4,7-триметил-5-(1-етил-5-гідроксипіразол-4-іл)карбоніл-2-гідробензо[б]тіофен-1,1-диоксиду, 5мл дихлорметану і 0,07г(0,89ммоль, 1,3екв) пірідину. З перемішуванням суміші з охолодженням на льоді дода-

вали по краплях 0,11г(0,76ммоль, 1,1екв) хлорангідриду циклогексакрбоненової кислоти. Суміш перемішували з охолодженням льодом упродовж 30 хвилин і потім їй давали реагувати за кімнатної температури впродовж 2 годин. Реакцію припиняли додаванням 5мл води, і потім водяний шар екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали 5% соляною кислотою, 5% водяним розчином карбонату калію і потім насиченим водяним розчином хлориду натрію і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли з одержанням 0,35г неочищеного продукту, який потім перекристалізовували з етанолу з одержанням 0,32г(вихід 100%) 3,4,7-триметил-5-(1-етил-5-карбонілокси)піразол-4-іл)-2-гідробензо[б]тіофенкарбоніл-1,1-диоксиду (Сполуки №308)

Препаративний Приклад 16

Колбу у формі баклажану на 30мл загрузали 0,30г(0,86ммоль) 5-метил-6-(1-етил-5-гідроксипіразол-4-іл)карбонілтіохроман-1,1-диоксиду, 25мл дихлорметану, 5мл води і 0,14г(0,86ммоль, 1екв) карбонату калію. З перемішуванням цієї суміші за кімнатної температури додавали по краплях 0,14г(0,95ммоль, 1,1екв) н-пропансульфонілхлориду. Додавали 5мг хлориду триетиламонію(BTEAC) і суміші давали реагувати за вищезазначеної температури впродовж 2 годин і потім розділяли на шари. Водяний шар екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали насиченим водяним розчином хлориду натрію і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли з одержанням 0,2г неочищеного продукту, який потім перекристалізовували з етанолу з одержанням 0,18г(вихід 48%) 5-метил-6-(1-етил-5-н-пропансульфонілокси)піразол-4-іл)карбонілтіохроман-1,1-диоксиду (Сполуки №309)

Препаративний Приклад 17

5мл дихлорметану, 5мл води і 0,10г(0,72ммоль, 1екв) карбонату калію додавали до 0,26г(0,75ммоль) 5-метил-6-(1-етил-5-гідроксипіразол-4-іл)карбонілтіохроман-1,1-диоксиду в колбі типу баклажану на 30мл. З перемішуванням суміші, за кімнатної температури додавали по краплях розчин 0,18г(0,82ммоль, 1,1екв) п-толуолсульфонілхлориду в 1мл дихлорметану. Додавали 5мг хлориду триетиламонію(BTEAC), і суміші давали реагувати за вищезазначеної температури впродовж 2 годин і потім розділяли на шари. Водяний шар екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали насиченим водяним розчином хлориду натрію і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли з одержанням 0,24г неочищеного продукту, який потім перекристалізовували з етанолу з одержанням 0,14г(вихід 92%) 5-метил-6-(1-етил-п-толуолсульфонілокси)піразол-4-іл)карбонілтіохроман-1,1-диоксиду (Сполуки №310)

Препаративний Приклад 18

5-Метил-6-(1-етил-5-циклогексилкарбонілокси)піразол-4-іл)карбонілтіохроман-1,1-диоксид(Сполуку №311) одержували в основному так, як у Прикладі одержання 15, за виключенням того, що замість 3,4,7-

триметил-5-(1-етил-5-гідроксипіразол-4-іл)карбоніл-2-гідробензо[*b*]пифен-1,1-диоксиду використовували 5-метил-6-(1-етил-5-гідроксипіразол-4-іл)карбонілтioxроман-1,1-диоксид, одержаний у Препаративному Прикладі 6

Таблиця 2 ілюструє структурні формули вихідних матеріалів або реагентів реакцій у Прикладах одержання, разом з їх виходами, а Таблиця 3 показує фізичні властивості Сполук, одержаних у Прикладах одержання 1 - 18

Таблиця 2

№ прикладу	Вихідний матеріал або агент реакції	В-тисл	Структурна формула	Вихід (%)
1		94		57
2		302		51
3		301		100
4		82		47
5		289		57
5		290		48
6		303		62
7		95		87
8		96		91
9		304		45

10		305		77
11		33		79
12		94		80
13		306		63
14		307		75
15		308		100
16		309		48
17		310		92
18		311		54

Таблиця 3

№ прикладу	В-тисл	ЯМР (м.д.) Внутрішній стандарт тетраметилсилан Розчинник: CDCl ₃	ІК (см ⁻¹)
1	94	1.46 (3H, t), 1.67 (6H, s), 2.45 (3H, s), 2.64 (2H, s), 3.37 (2H, s), 4.08 (2H, q), 4.40 (H, s), 7.24 (H, s), 7.32 (H, s)	3000, 1660, 1305, 1100
2	302	1.37 (3H, d), 1.16 (3H, t), 2.4-3.9 (5H, m), 2.35 (3H, s), 2.76 (3H, s), 4.08 (2H, q), 5.0 (H, s), 7.19 (H, s), 7.32 (H, s)	2980, 2950, 1625, 1300, 1290, 1125
3	301	1.06 (3H, t), 1.46 (3H, s), 1.6-1.9 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.3b-4.65 (2H, m), 2.76 (3H, s), 2.9-3.8 (3H, m), 4.07 (2H, q), 4.94 (H, s), 7.19 (H, s), 7.32 (H, s)	411
4	82	1.47 (6H, t), 1.49 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.64 (2H, s), 3.1.3.9 (3H, m), 4.08 (2H, q), 6.39 (H, s), 7.29 (H, s), 7.35 (H, s)	2980, 1640, 1295, 1175, 1120
5	289	1.45 (3H, t), 2.32 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.38 (2H, d), 4.07 (2H, q), 5.9-6.3 (1H, m), 6.79 (1H, d), 7.33 (1H, s), 7.45 (1H, s)	Nil
5	290	1.43 (3H, t), 2.0.2.6 (8H, s), 2.7.3.3 (2H, m), 4.07 (2H, q), 7.12 (H, s), 7.45 (H, s)	Nil
6	303	1.43 (3H, t), 2.76 (3H, s), 2.35-3.7 (3H, m), 2.9-3.0 (H, m), 3.25-3.45 (2H, m), 4.0 (2H, q), 7.36 (H, d), 7.45 (H, s), 7.89 (H, s)	Nil
7	95	1.18 (3H, t), 1.52 (3H, t), 1.65 (3H, s), 1.9.2.3 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.63 (H, s), 3.37 (2H, s), 3.6-3.8 (2H, m), 4.29 (2H, q), 7.16 (H, s), 7.44 (H, s)	2965, 1660, 1300, 1120
8	96	1.59 (3H, t), 1.65 (3H, s), 2.38 (3H, s), 4.42 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.36 (2H, s), 4.16 (2H, q), 7.20 (H, s), 7.48 (3H, d)	3000, 1670, 1305, 1140
9	304	1.6 (3H, t), 1.36 (3H, d), 2.2.36 (H, s), 2.1.9. (H, m), 4.29 (3H, s), 7.35 (3H, s), 5.6-3.9 (2H, m), 4.22 (2H, q)	2980, 2976, 1650, 1375, 1295, 1165, 1120

10	305	1 31 (3H s) 44 (H s)	2960
		2 1 3 9 < m) 2 26 (H s)	16 0
		2 4* (3H s) 2 72 (3H, s)	1305 1310
		4 10 (2H, q) 6 96 (H s)	1170
		7 37 (H s) 7 67 (H s)	
11	305	1 18 (3H t) 44 (H s)	3000
		1 44 1 6 6H m)	1670
		1 9~2 24 (H s) 2 29 (3H s)	1400 1310
		2 63 (3H s) 3 7~2 8 (5H m)	1185 1135
		4 22 (2H q)	
		7 60 (H s) 45 (H s)	
12	304	1 41 1 63 (4H m)	2940
		2 25 (3H s) 2 47 (3H s)	1660
		4 57 (3H s) 3 2 3 8 (3 m)	1370 1300
		9 15 (2H q) 7 06 (H s)	1275 1240
		7 37 (H s) 7 6 (4H s)	1120
13	306	1 49 1 3 (4H m)	3000
		2 29 3H s 2 63 (4H s)	1675
		3 2~3 82 (4H m) 4 23 (2H q)	1390, 1310
		7 20 (H s) 7 45 (H s)	1185 1140
14	307	1 48 1 5 (12H m)	2980
		2 27 3H s 2 61 (3H s)	1790
		2 65 2 96 (4 m)	1660 1350
		7 18 1 28 (3H m)	
		4 02 (2H q)	
		7 2 (1 q) 7 54 (H s)	
5	308	1 3 (3H t) 1 4 3H d)	2950
		2 26 (3H s) 2 61 (H s)	1660 1660
		3 2 2 5 (3H s)	170
		3 2 4 8 (3H m)	
		4 00 (2H q)	
		7 6 (H s) 7 58 (H s)	
6	309	1 8 (3H t) 1 32 34 t	3111
		2 25 3H s 2 2 2 6 (4H m)	
		2 8~3 35 (2H m)	
		3 3 8 9 (H s) 4 22 (2H q)	
		7 10 4 1 4 45 (H s)	
		7 90 (H s)	
17	310	1 50 3, t	3111
		2 20 (3H s) 2 45 (3H s)	
		4 3 2 7 2~ m)	
		4 85 2 6 (2H s)	
		3 2~3 5 (2H m) 4 15 (H s)	
		2 7 55 (4H m) 85 (2H q)	
18	311	1 4 (3H s) 2 7 2H s)	3111
		4 6 2 1 (10H, s)	
		2 31 2 69 (2H m)	
		2 84 2 98 (2H m)	
		3 28 3 42 (2H m) 4 03 (2H q)	
		1 36 1 3 7 55 (H s)	
		7 82 (1 d)	

в спектрі в області 4~5 мікронів до 10-ї та 11-ї ліній дублету
в області 10-ї та 11-ї ліній дублету

Далі будуть описані приклади гербіциду, який втілює досягнення другої мети даного винаходу

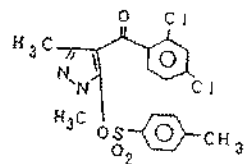
Приклади гербіцидів і порівняльні приклади гербіцидів

(1) Одержання гербіциду

97мас долей тальку(торгова назва Zeaklite, постачається Zeaklite Kogyo) як носія, 1,5ваг долей алкіларилсульфонату(торгова назва Neoplex, постачається Kao-Atlas K K) як поверхнево-активної речовини і 1,5ваг долей неіоногенної та аніоногенної поверхнево-активної речовини(торгова назва Sorpol 800A, постачається Toho Chemical Co., Ltd) однорідно подрібняли й змішували для приготування носія для порошку, який може змочуватись

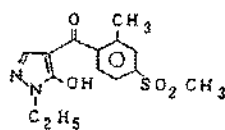
90мас долей вищезазначеного носія і 10мас долей однієї із сполук даного винаходу, одержаних у вищезазначених Прикладах одержання, однорідно подрібняли та змішували з одержанням гербіциду В Порівняльних Прикладах Гербіцидів 1 і 3 гербіциди готували подібним чином з використанням 10мас долей наступної сполуки (х), а в Порівняльних Прикладах Гербіцидів 2 і 4 гербіциди готували подібним чином з використанням 10ваг долей наступної сполуки (у)

Сполука (х) Піразолат, який є на ринку



Сполука (у) Сполука, описана в JP-A-63-

122672



(2) Біологічний тест(Тест обробки листя, Приклади гербіцидів 1 - 5 і Порівняльні приклади гербіцидів 1 і 2)

Насіння бур'янів, таких, як просо африканське, куряче просо, мишій зелений, овечий реп'яшок, лимнохарис і щирія пбидна, і насіння кукурудзи, пшениці та ячменю висівали в сосудах Вагнера на 1/5000 арів, наповнених суходольним ґрунтом, і закривали шаром суходольного ґрунту Насіння пророщували в теплиці і на стадії 1 - 2 листя цих рослин завчасно певну кількість гербіциду, приготованого, як описано вище в (1), суспендували у воді і рівномірно розбризкували на листові та стеблинні частини за відношення 200л/10 арів Після цього рослини вирощували в теплиці, і на 20-й день після обробки гербіцид оцінювали на гербіцидну активність Ці результати показані в Таблиці 4

Гербіцидна ефективність і фітотоксичність у відношенні сільськогосподарських культур показані на основі наступних оцінок

Відношення ваги рослин, що залишилися, до необроблених визначали на основі рівняння відношення ваги рослин, що залишилися, до необроблених = (вага рослин, що залишилися, в обробленій ділянці / вага рослин, що залишилися, у необробленій ділянці) x 100 Це рівняння є застосовним також для наступних біологічних тестів

Оцінки

Гербіцидна ефективність	Відношення ваги рослин, що залишилися, до необроблених (%)
0	81 - 100
1	61 - 80
2	41 - 60
3	21 - 40
4	1 - 20
5	0

Фітотоксичність у відношенні сільськогосподарських культур	Відношення ваги рослин, що залишилися, до необроблених (%)
-	100
+/-	95 - 99
+	90 - 94
++	80 - 89
+++	0 - 79

Таблиця 4									
№ п/п		Назва гербіциду		Концентрація		Ефективність		Фітотоксичність	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	10	10	10	10	10	10	10	10	10
2	20	20	20	20	20	20	20	20	20
3	30	30	30	30	30	30	30	30	30
4	40	40	40	40	40	40	40	40	40
5	50	50	50	50	50	50	50	50	50
6	60	60	60	60	60	60	60	60	60
7	70	70	70	70	70	70	70	70	70
8	80	80	80	80	80	80	80	80	80
9	90	90	90	90	90	90	90	90	90
10	100	100	100	100	100	100	100	100	100

4. Гербіциди (примітка)

(3) Біологічний тест (Тест обробки суходольного ґрунту, Приклади гербіцидів 6 - 10 і Порівняльні Приклади гербіцидів 3 і 4)

Насіння бур'янів, таких, як просо африканське, куряче просо, овечий реп'яшок, лімnochарис і щириця гібридна, і насіння кукурудзи, пшениці та ячменю висівали в сосудах Вагнера на 1/5000 арів, наповнених ґрунтом, і закривали шаром суходольного ґрунту. Потім завчасно певну кількість гербіциду, приготованого, як описано вище в (1), суспендували у воді і рівномірно розбризкували на поверхню ґрунту. Після цього рослини вирощували в теплиці, і на 20-й день після обробки гербіцид оцінювали на гербіцидну ефективність. Ці результати показані в Таблиці 5

Гербіцидна ефективність і фітотоксичність у відношенні сільськогосподарських культур показані на основі оцінок, описаних у тесті Обробки листя (2),

Таблиця 5									
№ п/п		Назва гербіциду		Концентрація		Ефективність		Фітотоксичність	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	10	10	10	10	10	10	10	10	10
2	20	20	20	20	20	20	20	20	20
3	30	30	30	30	30	30	30	30	30
4	40	40	40	40	40	40	40	40	40
5	50	50	50	50	50	50	50	50	50
6	60	60	60	60	60	60	60	60	60
7	70	70	70	70	70	70	70	70	70
8	80	80	80	80	80	80	80	80	80
9	90	90	90	90	90	90	90	90	90
10	100	100	100	100	100	100	100	100	100

5. Гербіциди (примітка)

(4) Біологічний тест (Тест обробки суходольного ґрунту, Приклади гербіцидів 11 - 21 і Порівняльний Приклад гербіцидів 5)

Насіння бур'янів, таких, як просо африканське, куряче просо, мишій зелений, овечий реп'яшок, лімnochарис і щириця гібридна, і насіння кукурудзи, пшениці та ячменю висівали в сосудах Вагнера на 1/5000 арів, наповнених суходольним ґрунтом, і закривали шаром суходольного ґрунту. Потім завчасно певну кількість гербіциду, приготованого, як описано вище в (1), суспендували у воді і рівномірно розбризкували на поверхню ґрунту. Після цього рослини вирощували в теплиці, і на 20-й день після обробки гербіцид оцінювали на гербіцидну ефективність і фітотоксичність у відношенні кукурудзи. Ці результати показані в Таблиці 6

Гербіцидна ефективність і фітотоксичність у відношенні сільськогосподарських культур показані на основі оцінок, описаних у тесті обробки листя (2)

Таблиця 6									
№ п/п		Назва гербіциду		Концентрація		Ефективність		Фітотоксичність	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	10	10	10	10	10	10	10	10	10
2	20	20	20	20	20	20	20	20	20
3	30	30	30	30	30	30	30	30	30
4	40	40	40	40	40	40	40	40	40
5	50	50	50	50	50	50	50	50	50
6	60	60	60	60	60	60	60	60	60
7	70	70	70	70	70	70	70	70	70
8	80	80	80	80	80	80	80	80	80
9	90	90	90	90	90	90	90	90	90
10	100	100	100	100	100	100	100	100	100

6. Гербіциди (примітка)

Як пояснено в деталях вище, даний винахід забезпечує нове похідне піразолу, яке може виборчо захищати одночасно від трав'янистих бур'янів та від широколистяних бур'янів за низької дози за допомогою будь-якої з обробок, таких, як обробка листя і обробка ґрунту, без індукування фітотоксичності у відношенні цінних сільськогосподарських культур, таких, як кукурудза, пшениця і ячмінь, і забезпечує гербіцид, який містить нове похідне піразолу як активний інгредієнт

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 - 20 - 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 - 32 - 71