



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58517 (13) C2

(51) 7 C07D277/36, 417/04, 233/86

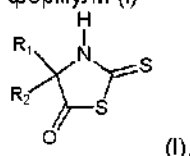
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) 2-ТІОТІАЗОЛІДИН-5-ОНИ ЯК ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ 2-ІМІДАЗОЛІН-5-ОНІВ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ПОДАЛЬШОГО ПЕРЕТВОРЕННЯ**

1

2

(21) 99020964
 (22) 17 07 1997
 (24) 15 08 2003
 (86) PCT/FR97/01334, 17 07 1997
 (31) 96/09483
 (32) 22 07 1996
 (33) FR
 (46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р
 (72) Бюфорт Альбер, FR, Гадрас Ален, FR
 (73) РОН-ПУЛЕНК АГРО, FR
 (56) GB, 2035998, A, 25 06 1980
 ERNST SCHAUMANN ET AL "Konkurrenz zwischen 1,2- and 1,3-Ringöffnung in der Umsetzung von 3-Dimethylamino-2-phenyl-2H-azirinen mit Kohlenstoffdisulfid" TETRAHEDRON LETTERS, no 16, April 1977, OXFORD GB, pages 1351-1354, XP002027556

(57) 1 Сполука 2-тіотіазолідин-5-он загальної формули (I)



у якій

R₁ означає (C₁-C₃)-алкільний радикал або фенільний радикал,

R₂ означає арильну групу, яку вибирають з фенілу або піридилу, можливо заміщеного 1-3 групами, які вибирають з атома галогену, нітрогрупи, ціаногрупи, (C₁-C₃)-алкільного радикала, (C₁-C₃)-алкоксильного радикала,

а також її солі, її стереоізомери, зокрема, якщо радикали R₁ і R₂ є різними, оптичні ізомери, які утворюються внаслідок наявності асиметричного атома вуглецю, який несе радикали R₁ і R₂,

за винятком 4-етил-4-феніл-2-тіотіазолідин-5-ону

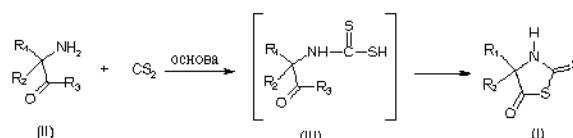
2 Сполука згідно з п 1, яка відрізняється тим, що R₁ означає (C₁-C₃)-алкільний радикал,

R₂ означає феніл, можливо заміщений атомом галогену, ціаногрупою, нітрогрупою, метильним радикалом або метоксигрупою

3 Сполука згідно з будь-яким із п 1 або 2, яка відрізняється тим, що R₂ означає феніл і R₁ означає метил

4 Сполука згідно з будь-яким із пп 1-3, яка відрізняється тим, що вона є енантіомером стосовно асиметричного атома вуглецю, який несе R₁ і R₂

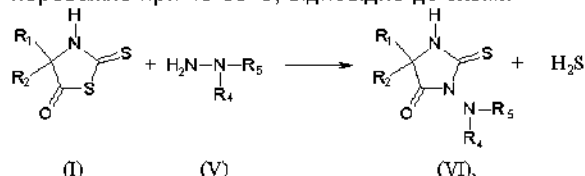
5 Спосіб одержання сполуки формули (I), описаної у будь-якому із пп 1-4, який відрізняється тим, що сполуку формули (II) вводять у взаємодію із сірковуглецем, у розчиннику або суміші розчинників, при необхідності, у присутності основи, при температурі від 0°C до +50°C, відповідно до наступної схеми



де R₃ означає аміногрупу, гідроксил або лінійний або розгалужений алкоксильний радикал, який містить 1-6 атомів вуглецю, переважно 1-3 атоми вуглецю, або бензілокси-радикал, можливо заміщений атомом галогену

6 Спосіб одержання згідно з п 5, який відрізняється тим, що його здійснюють за відсутності основи або при температурі 20-40°C

7 Спосіб перетворення сполуки формули (I), зазначеної в будь-якому з пп 1-4, який відрізняється тим, що цю сполуку формули (I) вводять у взаємодію зі сполукою формули (V) у розчиннику і при температурі від +20°C до +100°C, переважно при 40-80°C, відповідно до схеми



де

R₄ означає атом водню або ацильний радикал, R₅ означає арильний або гетероарильний радикал, який вибирають з фенілу, нафтілу, піридинілу, примідинілу, піридазинілу, піразинілу, тієнілу, бензотієнілу, фурилу, бензофурилу, хінолінілу, ізохінолінілу або метилendioксифенілу, причому кожний із цих радикалів незаміщений або заміщений 1-7 однаковими або різними групами, переважно 1-3 групами, які вибирають зі значень радикала R₅₁, який означає

- атом галогену, або

(13) C2

(11) 58517

(19) UA

- лінійний або розгалужений алкільний, галогеналкільний, алкоксильний, галогеналкоксильний, алкілтіо-, галогеналкілтіо- або алкілсульфонільний радикал із 1-6 атомами вуглецю, або
 - циклоалкільний, галогенциклоалкільний, алкенилокси-, алкінілокси-, алкенилтіо-, алкінілтіо-радикал із 3-6 атомами вуглецю, або
 - нітрогрупу або ціаногрупу, або
 - аміногрупу, незаміщену або моно- або дизаміщену алкільним або ацильним радикалом із 1-6 ато-

мами вуглецю або алкоксикарбонільним радикалом з 2-6 атомами вуглецю

8 Спосіб перетворення згідно з п 7, який **відрізняється** тим, що його здійснюють у присутності каталізатора, який вибирають з третинного аміну, такого, як триетиламін або трибутиламін, (або органічної солі цього аміну, такої, як трибутиламінацетат), причому вищевказаний каталізатор знаходиться в співвідношенні каталізатор/сполука формули (I) від 0,05 до 1, переважно від 0,1 до 0,5

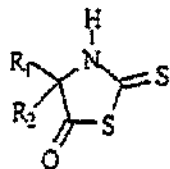
Даний винахід стосується нових продуктів, які використовуються в якості проміжних сполук для одержання 2-імідазолін-5-онів, застосовуваних в якості фунгіцидів. Воно також стосується способів одержання зазначених нових продуктів, а також способу одержання 2-імідазолін-5-онів із нових проміжних сполук.

2-імідазолін-5-они, які застосовуються в якості фунгіцидів, відомі, зокрема, із заявок на європейські патенти №№ 551048, 599749, 629616 і міжнародної заявки 93/24467.

Метою даного винаходу є одержання нових проміжних сполук, які дозволяють синтезувати зазначені 2-імідазолін-5-они.

Іншою метою даного винаходу є розробка нового, більш удосконаленого способу одержання фунгіцидів активних 2-імідазолін-5-онів.

Таким чином, першим об'єктом винаходу є 2-тіотіазолідин-5-они загальної формули (I)-



(I)

у якій -

R₁ означає (C₁-C₃)-алкільний радикал або фенільний радикал,

R₂ означає арильну групу, яка вибирається з фенілу або піридину, можливо заміщену 1-3 групами, які вибираються з атома галогену/нітрогрупи, ціаногрупи, (C₁-C₃)-алкільного радикала, (C₁-C₃)-алкоксильного радикала,

за винятком 4-етіл-4-феніл-2-тіотіазолідин-5-она, описаного в Tetrahedron Letters, 16, 1351-1354(1977).

Винахід також стосується солей і стереоізомерів сполук формули (I). Винахід стосується, зокрема, оптичних ізомерів, які утворюються в наслідок присутності асиметричного атома вуглецю і, зокрема, коли радикали R₁ і R₂ є різними, причому оптичні ізомери утворюються за рахунок наявності асиметричного атома вуглецю, який несе радикали R₁ і R₂. Ці оптичні ізомери є оптично чистими або сильно збагаченими одним енантіомером. У нижченаведеному тексті опису під сильно збагаченим одним енантіомером розуміють сполуку, яка містить принаймні 80%, переважно принаймні

90%, цього енантіомера. Усі ці сполуки розглядаються як сполуки, які підпадають під вищевказану формулу (I).

Зі сполук формули (I) кращими є такі, в яких R₁ означає (C₁-C₃)-алкільний радикал,

R₂ означає феніл, можливо заміщений атомом галогену, ціаногрупою, нітрогрупою, метильним радикалом або метоксигрупою.

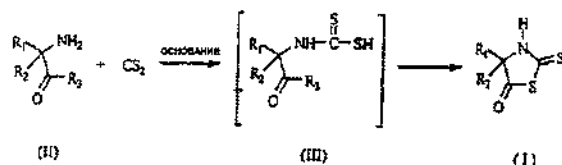
Зі сполук формули (I) кращі, зокрема, такі сполуки, в яких R₂ означає феніл і R₁ означає метил.

Найбільш кращою є сполука формули (I), у котрій R₁ означає метил і R₂ означає феніл, які представляють собою енантіомер стосовно асиметричного атома вуглецю, який несе радикали R₁ і R₂.

У даному описі усі групи, які містяться в нижченаведених хімічних формулах, а також групи, зазначені вище в загальній формулі (I), зберігають те саме значення, якщо тільки не зазначено нічого іншого. Зазначені в даному тексті радикали можуть бути лінійними або розгалуженими.

Нижче описується спосіб одержання сполуки формули (I). Цей спосіб одержання вказаний для сполук, які є рацемічними стосовно атома вуглецю, який несе радикали R₁ і R₂. Однак, фахівець може використовувати ті ж самі реакції, якщо треба одержати сполуку формули (I), енантіомерну стосовно атома вуглецю, який несе радикали R₁ і R₂. Справді, нижченаведені реакції мають високу стереоселективність, оскільки вони не викликають модифікації абсолютної конфігурації цього ж атома вуглецю.

Сполука формули (I) може бути отримана шляхом введення у взаємодію сполуки формули (II) із сірковуглецем, у розчиннику або суміші розчинників, у разі потреби, у присутності основи, при температурі від 0°C до +50°C, відповідно до наступної схеми:



(II)

(III)

(I)

де R₃ означає аміногрупу, гідроксил або лінійний або розгалужений алкоксильний радикал, який містить 1-6 атомів вуглецю, переважно 1-3 атома вуглецю, або бензилокси-радикал, можливо заміщений атомом галогену.

Основою, яка використовується у разі потреби, може бути неорганічна основа, така, як гідро-

кисид або карбонат лужного або лужноземельного металу, або органічна основа, така, як первинний, вторинний або третинний амін. Вона може бути використана в співвідношенні (вираженому у вигляді кількості молей) основа/сполука формули (II), яке складає від 0,05 до 1,2, переважно від 0,1 до 1.

Відповідно до цієї схеми, сполука формули (III) може бути виділена в якості проміжної сполуки у вигляді солі в тому випадку, якщо використовують основу.

В якості розчинника можна використовувати воду, прості ефіри, прості циклічні ефіри, складні алкілові ефіри, диполлярні розчинники, як ацетонітрил, спирти з 1-4 атомами вуглецю/ароматні розчинники, переважно толуол, дихлорметан або хлороформ, сірковуглець. У якості суміші розчинників можна використовувати суміш з одного або декількох спиртів з одним або кількома вищевказаними розчинниками.

Коли R_3 означає гідроксильну групу, кращим є використання води в якості розчинника.

Коли R_3 має інше значення, ніж гідроксильна група, віддають перевагу використуванню суміші спирту з водою в якості розчинника.

У випадку, коли виділяють сполуку формули (III), її можна прямо перетворювати в сполуку формули (I) шляхом нагрівання при температурі від 25°C до температури кипіння зі зворотним холодильником використуваного розчинника. Перетворення проміжної сполуки формули (III) у сполуку формули (I) також можна здійснювати шляхом обробки сильною кислотою, яка є або неорганічною кислотою, такою, як соляна або сірчана кислота, або органічною кислотою, такою, як трифтороцтова кислота.

Цей спосіб переважно здійснюють у відсутність основи або при температурі 20-40°C. У цьому випадку сполуку формули (III) не виділяють.

Інші види методик, які дозволяють одержувати сполуку формули (I), виходячи зі сполуки формули (II), описуються A.C. Davis і A. Levy у J., 2419-2425 (1951), або K. Hofmann і ін. у J.

Складний α -аміноєфір формули (II), у котрій R_3 означає алкоксильний радикал, може бути отриманий шляхом етерифікації відповідних α -амінокислот відповідно до способу, аналогічному такому, описаному M. Brenner і W. Huber у Helv.

α -аміноамід формули (II), у котрій R_3 означає аміногрупу, може бути отриманий із складного аміноєфіру шляхом дії аміаку, як описується J. Garbapino у Ann.

α -амінокислоти одержують шляхом відомих реакцій і методів. Якщо сполука формули (II) представляє собою енантіомер складного аміноєфіру, його можна одержати, зокрема,

діастереоселективним амінуванням прохіральної сполуки з наступним видаленням захисної групи від отриманого хірального продукту, як описується R. Atkinson і ін., Tetrahedron, 48, 7713-7730 (1992), або

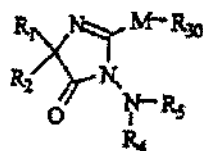
розщепленням відповідного рацемату за допомогою хіральної сполуки, як описується Y. Sugi і S. Japan, 42, 2984-2989 (1969), або

шляхом етерифікації хіральної амінокислоти, як описується D. Cram і ін., J.

Якщо сполука формули (II) представляє собою

енантіомер аміноаміду, вона може бути отримана або виходячи з хірального складного аміноєфіру, або шляхом розщеплення відповідного рацемату, як повідомляється H. Dahn і ін. у Helv.

2-тіотіазолідин-5-они формули (I) придатні для одержання фунгіцидних активних 2-імідазолін-5-онів формули (IV).



(IV)

у якій

M означає атом кисню або сірки,

R_{30} означає лінійний або розгалужений алкільний радикал із 1-6 атомами вуглецю або лінійний або розгалужений галогеналкільний радикал із 1-6 атомами вуглецю,

R_4 означає атом водню або ацильний радикал,

R_5 означає арильний або гетероарильний радикал, який вибирається серед фенілу, нафтілу, піридинілу, прімідинілу, піридазинілу, піразинілу, тієнілу, бензотієнілу, фурилу, бензофурилу, хінолінілу, ізохінолінілу або метилєндіоксифенілу, причому кожний із цих радикалів незаміщений або заміщений 1-7 однаковими або різними групами, переважно 1-3 групами, які вибираються зі значень радикала R_{51} , який означає

атом галогену, або

лінійний або розгалужений алкільний, галогеналкільний, алкоксильний, галогеналкоксильний, алкілтіо-, галогеналкілтіо- або алкілсульфонільний радикал із 1-6 атомами вуглецю, або

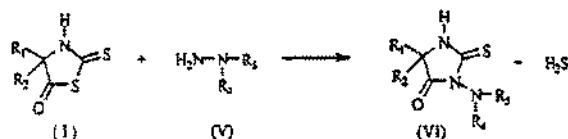
циклоалкільний, галогенциклоалкільний, алкєнілокс-, алкінілокс-, алкєнілтіо-, алкінілтіо-радикал із 3-6 атомами вуглецю, або

нітрогрупу або ціаногрупу, або

аміногрупу, незаміщену чи моно- або дизаміщену алкільним або ацильним радикалом із 1-6 атомами вуглецю або алкоксикарбонільного радикала з 2-6 атомами вуглецю, а також їхніх солей, прийнятих у сільському господарстві, і їхніх стереоізомерів, зокрема, коли R_1 і R_2 є різними, оптичних ізомерів, які утворюються за рахунок наявності асиметричного атома вуглецю, який несе радикали R_1 і R_2 .

Нижче описується одержання фунгіцидних активних сполук формули (IV) із 2-тіотіазолідин-5-онів формули (I), відповідно до способу, який може використуватися як для одержання рацематів, так і енантіомерів.

Відповідно до цього способу сполуку формули (I) вводять у взаємодію зі сполукою формули (V) у розчиннику і при температурі від +20°C до +100°C, переважно при 40-80°C, відповідно до наступної схеми -



У якості розчинника можна використувати простий ефір, наприклад, діоксан, апротонний

диполлярний розчинник, зокрема, N-метилпірролідон, диметилформамід, д и метилсульфоксид або ацетонітрил, спирт із 1-4 атомами вуглецю, наприклад, метанол,

ароматний розчинник, наприклад, піридин або монохлорбензол

Цю реакцію переважно здійснюють при використанні каталізатора, який вибирається з третинного аміну, такого, як триетиламін або трибутиламін, або органічної солі цього аміну, такої, як трибутиламінацетат. Цей каталізатор знаходиться у співвідношенні каталізатор/сполука формули (I) (вираженому у вигляді кількості молей) від 0,05 до 1, переважно від 0,1 до 0,5. У цьому випадку досягають поліпшеної чистоти.

Тіопдантоїн формули (VI) перетворюють у 2-імідазолін-5-он формули (IV) відповідно до способу, описаному в одній із заявок на європейські патенти №№ 551048, 599749 або 629616.

Нижченаведені приклади надані для ілюстрації як сполук так і способів одержання, відповідно до винаходу. Вони ніяким чином не обмежують об'єму даного винаходу. Структуру отриманого похідного встановлюють за допомогою принаймні одного з наступних спектральних методів: протонна ЯМР-спектроскопія, ЯМР-спектроскопія вуглецю-13, інфрачервона спектроскопія і мас-спектроскопія, а також методів, використовуваних для визначення обертових здатностей.

Приклад 1

Одержання (48)-4-метил-4-феніл-2-тіотіазолідин-5-она з аміноаміду. У колбу ємністю 50мл, яка має механічну мішалку, вводять 3,26г (20ммоль) (2S)-2-аміно-2-фенілпропіонаміду, 6мл (100ммоль) сірковуглецю і 4мл ацетонітрилу. Гетерогенне середовище витримують протягом 20 годин при перемішуванні при температурі 20°C. Після відгону у вакуумі надлишку сірковуглецю й ацетонітрилу і після очищення і відфільтровування одержують 3,70г (відповідає виходу 83%) (48)-4-метил-4-феніл-2-тіотіазолідин-5-ону у вигляді твердої речовини білого кольору, яка плавиться при температурі 104°C.

Приклад 2 Одержання (48)-4-метил-4-феніл-2-тіотіазолідин-5-ону зі складного аміноєфіру

У пробірку ємністю 25мл, яка має магнітну мішалку, вводять 2г (11,1ммоль) метилового ефіру

(23)-2-аміно-2-фенілпропіонової кислоти, 15мл тетрагідрофурану, 1,82мл (13ммоль) триетиламіну і 0,78мл (13ммоль) сірковуглецю. Після герметичного закриття, пробірку витримують при температурі 45°C і гомогенне середовище перемішують протягом чотирьох годин при цій температурі. Після охолодження й очищення одержують 2г (або вихід складає 80%) (4S)-4-метил-4-феніл-2-тіотіазолідин-5-ону у вигляді порошку білого кольору.

Приклад 3 Одержання (48)-4-метил-4-феніл-1-феніламіно-2-тіопдантоїну

У колбу ємністю 25мл, яка має магнітну мішалку, вводять 893мг (4ммоль) (4S)-4-метил-4-феніл-2-тіотіазолідин-5-ону, 8мл ацетонітрилу і 100мкл (0,4ммоль) трибутиламіну. Суміш нагрівають до температури 70°C, потім протягом двох годин доливають розчин 520мг (4,8ммоль) фенілпразину в 4,5мл ацетонітрилу. Реакційне середовище нагрівають при температурі 80°C на протязі шести годин. Після охолодження ацетонітрил видаляють шляхом відгону-при зниженому тиску. Після очищення одержують 975мг (або вихід складає 82%) (4S)-4-метил-4-феніл-1-феніламіно-2-тіопдантоїну у вигляді твердої речовини білого кольору, яка плавиться при температурі 167°C, чистота якого, яка визначена шляхом високоефективної рідинної хроматографії, складає 100%.

Приклад 4

Одержання (48)-4-метил-4-феніл-2-тіотіазолідин-5-ону з 2 (S)-2-аміно-2-фенілпропіонової кислоти

У колбу ємністю 50мл, яка має магнітну мішалку, послідовно вводять 11г (10-2моль) (28)-2-аміно-2-фенілпропіонової кислоти (у вигляді суміші 15мас % амінокислоти у твердому хлориді натрію), 10мл N-метилпірролідону, 0,8г (2 10-2 моль) гідроксиду натрію в таблетках, потім 1,8мл (3 10-2 моль) сірковуглецю. Після герметичного закриття, реакційне середовище нагрівають при температурі 60°C на протязі 5 годин при інтенсивному перемішуванні. Після охолодження, до реакційної суміші додають 50мл води, потім 5,4мл концентрованої сірчаної кислоти. Органічну фазу відокремлюють, промивають, сушать, потім концентрують. Одержують (48)-4-метил-4-феніл-2-тіотіазолідин-5-он із виходом 84%.