



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 39935

(13) C2

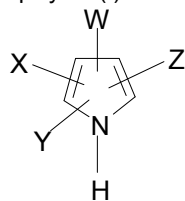
(51) 6 C07D207/30

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ АЛКОКСИМЕТИЛЮВАННЯ 1Н-ПІРОЛЬНИХ СПОЛУК

1

- (21) 94129254
 (22) 28.12.1994
 (24) 16.07.2001
 (31) 08/174999
 (32) 29.12.1993
 (33) US
 (46) 16.07.2001. Бюл.№ 6, 2001р.
 (72) Дьонер Роберт Френсіс, US, Бартон Джеррі Майкл, US
 (73) АМЕРІКАН ЦІАНАМІД КОМПАНІ, US
 (56) 1. EP 0557732, 01.09.1993
 2. US 4500738, 19.02.1985
 3. US 5010098, 23.04.1991
 4. US 5151536, 29.09.1992
 5. US 5204332, 20.04.1993
 6. US 5194630, 16.03.1993
 (57) 1. Способ алкоксиметилірования 1Н-пиррольных соединений при температуре от 0 до 150°C, предпочтительно от 20 до 60°C, **отличающийся** тем, что 1Н-пиррольные соединения обрабатывают диалкоксиметаном, диметилформамидом и оксихлоридом фосфора в присутствии апротонного растворителя и полученную реакционную смесь обрабатывают третичным амином.
 2. Способ по п.1, **отличающийся** тем, что 1Н-пиррольное соединение представляет собой соединение формулы (I):



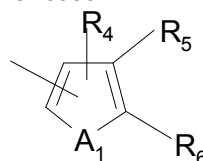
где W представляет собой CN, NO₂, S(O)_nCR, или



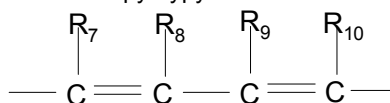
X представляет собой водород, галоген, CN, NO₂, S(O)_mCR₃, C₁-C₄-галоидалкил, Q или фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами, NO₂, CN, C₁-C₄-алкильными, C₁-C₄-галоидалкильными, C₁-C₄-алкокси или C₁-C₄-галоидалкокси группами,
 Y представляет собой водород, галоген, C₁-C₄-галоидалкил или фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами, NO₂, CN,

2

C₁-C₄-алкильными, C₁-C₄-галоидалкильными, C₁-C₄-алкокси или C₁-C₄-галоидалкокси группами,
 Z представляет собой водород, галоген или C₁-C₄-галоидалкил,
 n и m каждый независимо равны целому числу 0, 1 или 2,
 R и R₃ каждый независимо представляют C₁-C₆-галоидалкил,
 R₁ и R₂ каждый независимо представляют C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-галоидалкил или фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами, NO₂, CN, C₁-C₄-алкильными, C₁-C₄-галоидалкильными, C₁-C₄-алкокси или C₁-C₄-галоидалкокси группами,
 Q представляет собой



где R₄, R₅, и R₆ каждый независимо представляет собой водород, галоген, NO₂, CHO, или R₅ и R₆ могут вместе с атомами, к которым они присоединены, образовывать кольцо, в котором R₅ и R₆ представляют структуру



где R₇, R₈, R₉ и R₁₀ каждый независимо представляет собой водород, галоген, CN или NO₂,
 A и A₁, каждый независимо представляет собой O или S.

3. Способ по п.1, **отличающийся** тем, что W представляет собой CN или NO₂,

X представляет собой галоген, C₁-C₄-галоидалкил или фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами или C₁-C₄-галоидалкильными группами, Y представляет собой водород, галоген, C₁-C₄-галоидалкил и Z представляет собой водород, галоген или C₁-C₄-галоидалкил.

4. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что апротонным растворителем является ароматический углеводород или алифатический нитрил.

5. Способ по п. 4, **отличающийся** тем, что растворителем является толуол, ксилолы или ацетонитрил.

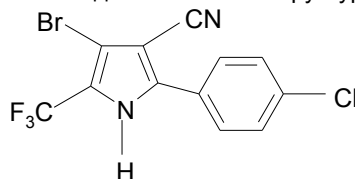
(13) C2

(11) 39935

(19) UA

6. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что третичным амином является три(C_1 - C_6 -алкил)амин.
7. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что третичным амином является триэтиламин.
8. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что 1-(алкоксиметил)пиррольным соединением является 1-(C_1 - C_6 -алкоксиметил)пиррол, а ди(алкокси)метаном является ди(C_1 - C_6 -алкокси)метан.
9. Способ по п. 8, **отличающийся** тем, что ди(C_1 - C_6 -алкокси)метаном является диэтоксиметан.

10. Способ по п. 9, **отличающийся** тем, что 1Н-пиррольное соединение имеет структуру



Карбонитрильные пирролы, нитропирролы, арилпирролы, бисарилпирролы, тиаалкилпирролы, алкилсульфонилпирролы, тиокарбоксамидпирролы и гетероарилпиррольные соединения и их производные являются высоко эффективными инсектицидными, акарицидными, нематоцидными, моллюскоцидными и эндектицидными агентами, которые можно использовать как в отношении растений, так и животных. Обычно, вышеуказанные производные пиррола с алкоксиметильным заместителем у атома азота пиррольного кольца являются более эффективными, чем исходные соединения пиррола.

Алкоксиметилирование пирролов по атому азота с образованием N-(алкоксиметил)пиррола обычно осуществляют с помощью конденсации соответствующего пиррола с α -галоидметилловым эфиром в присутствии сильного основания, такого, как гидрид натрия (см. например, I. Muchowski et al, Journal of Organic Chemistry, 49(1), 203(1984), или трет-бутоксид калия (например, патент США 5010098). Однако, использование α -галоидметилловых эфиров в масштабах производства на промышленных пилотных установках нежелательно из-за канцерогенных свойств указанных эфиров. Далее, применение таких сильных оснований, как металлгидриды или трет-бутоксиды в крупном масштабе является дорогостоящим и опасным.

Использование алкилалля и реагента Вилсмейера, как известно, дает алкоксиметилловый эфир фенольной гидроксильной группы, например, по способу патента США 4500738. Однако данный процесс недостаточно успешен в отношении атома азота пиррольного кольца, и реакция не идет.

Поэтому целью настоящего изобретения является создание безопасного и эффективного способа получения N-(алкоксиметил)пиррола без отдельного получения α -галоидметилловых эфиров и без обращения с ними.

Другой целью настоящего изобретения является создание способа алкоксиметилирования пирролов без применения таких сильных оснований, как гидриды металлов или трет-бутоксиды металлов.

Еще одной целью настоящего изобретения является создание легко доступного источника N-алкоксиметилловых производных широкого круга важных пестицидных соединений пиррола. Остальные цели и отличительные особенности изобретения станут очевидны из представленного далее описания.

Предложен безопасный и эффективный способ получения 1-(алкоксиметил)пиррольных соедине-

ний, который включает осуществление взаимодействия 1-Н-пиррольного соединения с ди-(алкокси)-метаном, диметилформамидом и оксихлоридом фосфора в присутствии апротонного растворителя с образованием реакционной смеси, и обработку реакционной смеси третичным амином, необязательно при повышенной температуре.

С помощью способа настоящего изобретения можно получить с высоким выходом, эффективностью и со значительно уменьшенным вредом для окружающей среды и человека широкий круг пестицидных соединений 1-(алкоксиметил)пиррола, таких, как: карбонитрилы пиррола, нитропирролы, арилпирролы, бисарилпирролы, тиаалкилпирролы, алкилсульфонилпирролы, алкилсульфонилпирролы, карбоксамидпирролы, тиокарбоксамидпирролы, гетероарилпирролы и т.п.

Соединения пиррола обладают множеством полезных биологических свойств, таких как бактерицидные фунгицидные, акарицидные, инсектицидные, моллюскоцидные и нематоцидные виды активности.

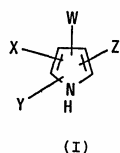
Безопасный и эффективный способ получения производных по кольцевому атому азота пирролов обеспечивает значительные преимущества как для медицинского, так и для сельскохозяйственного применения пирролов. В частности, алкоксиметилирование пирролов, которые демонстрируют сельскохозяйственные пестицидные свойства, имеет тенденцию улучшать эти свойства. Однако, известные до сих пор способы алкоксиметилирования азота пиррольного кольца включают использование и работу с α -галоидметилловым эфиром (канцероген) либо с таким сильным основанием, как гидрид металла или алкоксид металла (наносит вред и дорог стоят) или с обоими.

Было обнаружено, что соединения 1-Н-пиррола можно алкоксиметилировать по азоту пиррольного кольца с получением 1-(алкоксиметил)пиррола с высоким выходом и без сильных оснований металлов, и без необходимости выделения или обращения с канцерогенными промежуточными соединениями, с помощью взаимодействия соединения 1-Н-пиррола с ди(C_1 - C_6 алкокси) метаном и реагентом Вилсмейера в присутствии апротонного растворителя с получением реакционной смеси, и последующего добавления к этой реакционной смеси третичного амина с получением целевого соединения 1-(C_1 - C_6 алкоксиметил)пиррола.

Неожиданно было обнаружено, что последовательное добавление третичного амина к смеси соединения 1-Н-пиррола, ди-(C_1 - C_6 алкокси)метана и реагента Вилсмейера в апротонном раство-

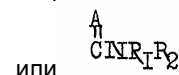
рителе обеспечивает прекрасную конверсию 1-Н-пиррола в соответствующий 1-(C₁-C₆ алкоксиметил)пиррол.

Согласно одному варианту настоящего изобретения пиррольное соединение формулы 1:



где:

W представляет CN, NO₂, S(O)_n CR

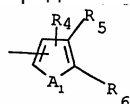


X представляет водород, галоген, CN, NO₂, S(O)_mCR₃, C₁-C₄ галоидалкил, или фенил, необязательно замещенный одним или более галогенами, NO₂, CN, C₁-C₄ алкильными, C₁-C₄ галоидалькильными, C₁-C₄ алкокси или C₁-C₄ галоидалкокси группами.

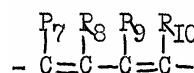
Y представляет водород, галоген, C₁-C₄ галоидалкил или фенил, необязательно замещенный одним или более галогенами, NO₂, CN, C₁-C₄ алкильными, C₁-C₄ галоидалкильными, C₁-C₄ алкокси или C₁-C₄ галоидалкокси группами.

Z представляет водород, галоген или C₁-C₄ галоидалкил m и n каждый независимо представляет целое число 0, 1 или 2, R и R₃ каждый независимо представляет C₁-C₆ галоидалкил, R₁ и R₂ каждый независимо представляет C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ галоидалкил или фенил, необязательно замещенный одним или более галогенами, NO₂, CN, C₁-C₄ алкильными, C₁-C₄ галоидалкильными, C₁-C₄ алкокси или C₁-C₄ галоидалкокси группами.

Q представляет:



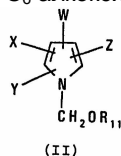
R₄, R₅, и R₆ каждый независимо представляет водород, галоген NO₂, CHO или R₅ и R₆, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, в котором R₅R₆ имеет структуру:



R₇, R₈, R₉ и R₁₀ каждый независимо представляет водород, галоген, CN или NO₂, и

A и A₁ каждый независимо представляет O или S

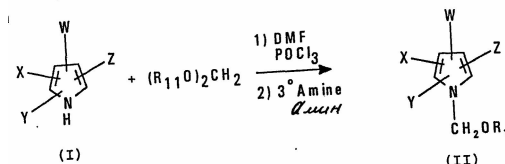
можно безопасно и эффективно превратить в 1-(C₁-C₆ алкоксиметил)пиррол формулы II



где W, X, Y и Z имеют значения указанные ранее для формулы I, а R₁₁ представляет C₁-C₆ алкил.

На практике, смесь приблизительно стехиометрических количеств 1-Н-пиррола, ди-(C₁-C₆ алкок-

си)метана, диметилформамида и оксихлорида фосфора в апротонном растворителе перемешивают при 0°-150°C, предпочтительно, 20°-60°C, в течение около 0,25-2,0 часов, затем полученную смесь обрабатывают примерно 1-2 молярными эквивалентами третичного /3°/амина, перемешивают при 0°-150°C, предпочтительно, около 0°-60°, до завершения реакции, и гасят водой с получением целевого 1-(C₁-C₆ алкоксиметил)пиррола. При использовании, например 1-Н-пиррола формулы I, реакция представлена на схеме I, где DMF обозначает диметилформамид, а R₁₁ представляет C₁-C₆ алкил.



Хотя подходящими являются стехиометрические количества 1-Н-пиррола, ди/C₁-C₆ алкокси/метана, диметилформамида и оксихлорида фосфора, предпочтителен некоторый избыток реагента Вилмейера /DMF и POCl₃/, около 1,0-1,5 молярных эквивалентов, и около 1,0-2,0 молярных эквивалентов ди/C₁-C₆ алкокси/метана. Стехиометрические количества указаны в расчете на молярные эквиваленты используемого исходного 1-Н-пиррола.

Апротонные растворители, пригодные для использования в способе настоящего изобретения, представляют собой ароматические углеводороды, галоидированные ароматические углеводороды, алифатические нитрилы, эфиры и т.п. Наиболее предпочтительные апротонные растворители представлены толуолом, ксилолами, галоидбензолами и ацетонитрилом.

Скорость реакции возрастает с повышением температуры, однако, слишком высокие температуры невыгодны и приводят к побочным реакциям и снижают выход. Для способа настоящего изобретения предпочтительны температуры в интервале около 0°-150° и наиболее предпочтительны температуры около 20°-60°C.

Третичные амины, пригодные для использования в способе настоящего изобретения, включают любые тризамещенные амины известные специалистам, такие, как триалкиламины, диалкилариламины, триариламины и т.п. предпочтительно, триалкиламины, и предпочтительно, триэтиламин.

Способ настоящего изобретения можно использовать для получения 1-(алкоксиметил)-производных, 1-Н-пиррола. Предпочтительными 1-Н-пиррольными соединениями являются соединения формулы I, где W, X, Y и Z имеют указанные ранее значения. Более предпочтительными соединениями формулы I являются соединения, в которых W представляет CN или NO₂.

X представляет водород, галоген или C₁-C₄ галоидалкил,

Y представляет водород, галоид или C₁-C₄ галоидалкил, а

Z представляет галоид, C₁-C₄ галоидалкил или фенил, необязательно замещенный одной или более из C₁-C₄ галоидалкильных групп или одним или более галогенами.

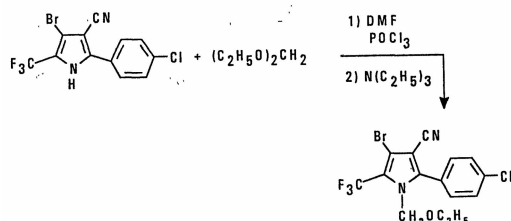
Предпочтительными соединениями формулы II, полученными по способу настоящего изобретения, являются соединения, в которых R₁₁ представляет C₁-C₆ алкил, W представляет CN, или NO₂, X представляет галоид или C₁-C₄ галоидалкил, Y представляет водород или C₁-C₄ галоидалкил, а Z представляет фенил, необязательно замещенный одним или более галогенами, или C₁-C₄ галоидалкильными группами. Более предпочтительными соединениями формулы II являются тем, в которых R₁₁ представляет C₁-C₃ алкил (особенно C₂H₅), W представляет CN, X представляет водород, Y представляет CF₃, и Z представляет фенил, необязательно замещенный одними атомами хлора или брома.

Для более полного понимания изобретения приводятся следующие примеры. Они являются только иллюстративными и никоим образом не ограничивают объем и суть изобретения.

Термины НРЗС-ВЭЖХ и ¹Н ЯМР обозначают высокоэффективную жидкостную хроматографию и протонный ядерный магнитный резонанс, соответственно.

Пример 1.

Получение 4-бром-2-(п-хлорфенил)-1-(этоксиметил)-5-(трифторметил)пиррол-3-карбонитрила



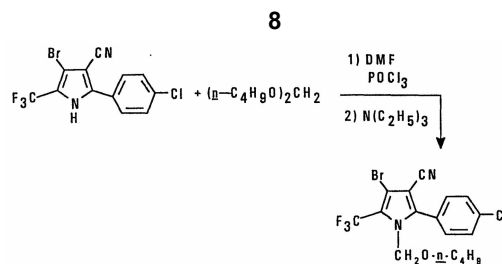
Перемешиваемую смесь 4-бром-2-(п-хлорфенил)-5-(трифторметил)пиррол-3-карбонитрила /17,4 г, 0,05 моля/, диэтоксиметана /10,4 г, 0,10 моля/ и диметилформамида /4,6 г, 0,0625 моля/ в толуоле в атмосфере азота, обрабатывают порционно оксихлоридом фосфора /9,6 г, 0,0625 моля/ при 35-45°C в течение 10 минут, нагревают при 45-53°C в течение около 0,5 часа, охлаждают до 35°C прикапывают триэтиламин /7,25, 0,0715 моля/ за 2 часа при 35-45°C. Реакционную смесь обрабатывают водой, фильтруют и осадок на фильтре, сушат в вакууме при 60°C с получением указанного в заголовке продукта 20,8г, степень чистоты 92,7%, выход 94,6% по данным ВЭЖХ.

Тем же способом, и заменяя толуол на следующие растворители, получают указанное в заголовке соединение с указанными далее выходами:

Растворитель	Выход, %
Ацетонитрил	94,7
Ксилолы	96,4
Хлорбензол	93,6

Пример 2.

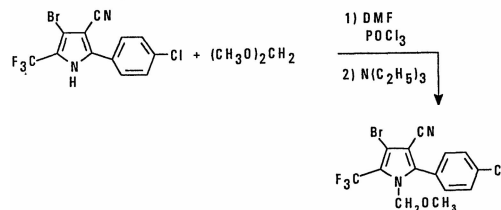
Получение 4-бром-1-(н-бутоксиметил)-2-(п-хлорфенил)-5-(трифторметил)пиррол-3-карбонитрила



Перемешиваемую смесь 4-бром-2-(п-хлорфенил)-5-(трифторметил)пиррол-3-карбонитрила /17,4г, 0,05моля/, ди-(н-бутокси)метана /12,0г, 0,075моля/ и диметилформамида /4,6г, 0,063моля/ в ксилолах в атмосфере азота обрабатывают оксихлоридом фосфора /9,6г, 0,063моля/ порционно при 30-37°C в течение 10 минут, нагревают при 45-50°C в течение 0,75 часа, охлаждают до 35°C, прикапывают триэтиламин /8,1г, 0,08моля/ за 0,25 часа и нагревают при 45-50°C в течение дополнительно 0,75 часа. Затем реакционную смесь охлаждают до 25°C, обрабатывают водой и дополнительными ксилолами и перемешивают в течение 0,5 часа. Фазы разделяют и органическую фазу концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке продукта в виде светлокорицевого твердого продукта, т. плавления 52,0-53,5°C, 20,6 г, выход 94,6%, по данным ¹Н ЯМР и масс-спектроскопии.

Пример 3.

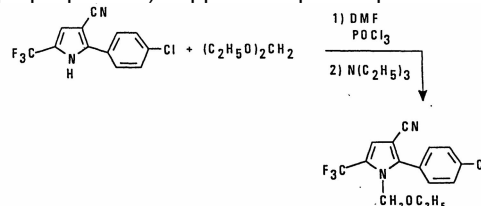
Получение 4-бром-2-(п-хлорфенил)-1-(метоксиметил)-5-(трифторметил)пиррол-3-карбонитрила



по способу примера 2, и заменяя ди-(н-бутокси)метан на диметоксиметан, указанное в заголовке соединение получают с выходом 66%, оно охарактеризовано данными ¹Н ЯМР и масс-спектроскопии.

Пример 4.

Получение 2-(п-хлорфенил)-1-(этоксиметил)-5-(трифторметил)пиррол-3-карбонитрила



Перемешиваемую смесь 2-(п-хлорфенил)-5-(трифторметил)пиррол-3-карбонитрила (13,5 г, 0,05моля), диэтоксиметана (7,8г, 0,075моля) и диметилформамида /5,5г, 0,075моля/ в ацетонитриле в атмосфере азота, обрабатывают оксихлоридом фосфора /11,5г, 0,075моля/ за 0,525 часа при 39-45°C, нагревают при 39-45°C в течение 0,75 часа и прикапывают триэтиламин/10,1г, 0,10моля/ при 45-55°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь разбавляют водой, перемешивают в течение 16 часов при 25°C и концентрируют в вакууме с получением неочищенного продукта. Этот материал перемешивают при кипении с обратным холодильником со смесью толуола и

разбавленной водной NaOH и охлаждают до комнатной температуры. Фазы разделяют, органическую фазу концентрируют в вакууме с получением указан-

ного в заголовке продукта в виде твердого вещества, т. плавления 83-84,5°C, 13,1г, выход 80%, идентификация по данным масс-спектропии.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 456-20-90

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
