



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57810 (13) C2

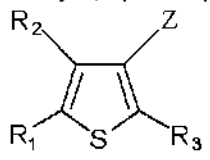
(51) 7 C07D333/38

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

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНИХ ТІОФЕНУ ТА ПРОМІЖНА СПОЛУКА

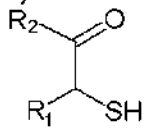
1

(21) 2000052717
(22) 13 10 1998
(24) 15 07 2003
(86) PCT/US98/21526, 13 10 1998
(31) 60/061,972
(32) 14 10 1997
(33) US
(46) 15 07 2003, Бюл. № 7, 2003 р
(72) Февіг Томас Л., US, Лау Патрік Х., US, Філліпс Венделл Г., US
(73) МОНСАНТО КОМПАНІ, US
(56) DE, 3229538, A, 09 02 1984
US, 5486621, A, 23 01 1996
US, 4041047, A, 09 08 1977
(57) 1 Спосіб одержання заміщеної тіофенової сполуки, що має формулу

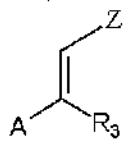


де
R₁ і R₂ незалежно вибирають з групи, що складається з H, алкилу, арилу, заміщеного алкилу або арилу і кільця, що об'єднує R₁ і R₂,
R₃ вибирають з групи, що складається з H, алкилу, арилу і їх заміщених похідних,
Z являє собою CN або CO₂R₄, де R₄ вибирають з групи, що складається з алкилу, арилу і їх заміщених похідних, H, Na, Li, K і NH₄,
що включає

(а) (1) взаємодію меркаптокетону, що має формулу

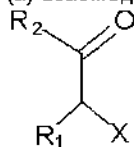


де
R₁ і R₂ мають значення, визначені вище,
з акриловою сполукою, що має формулу



2

де
R₃ визначений вище,
А вибирають з групи, що складається з алкокси, в присутності ефективної кількості основи як катализатора,
(b) ароматизацію шляхом обробки кислотою, і
(с) виділення заміщеного тіофенового продукту
2 Спосіб за п. 1, де меркаптокетон одержують шляхом
(а) взаємодії галогенкетону, що має формулу



де
R₁ і R₂ мають значення, визначені в пункті 1,
Х являє собою відповідну відщеплювану групу, таку як галоген (Cl, Br, I) або метансульфонілокси-групу, з NaSH у водноорганічній двофазній системі розчинників, і

(b) виділення меркаптокетону у вигляді розчину в органічному розчиннику

3 Спосіб за п. 2, де органічний розчин меркаптокетону сушать шляхом азеотропної перегонки або шляхом контактування з осушником

4 Спосіб за п. 1, де вказаний основний катализатор є алкоголятом

5 Спосіб за п. 4, де вказаний алкоголят вибирають з групи, що складається з метилату натрію, трет-амілату натрію, трет-амілату калію і трет-бутилату калію

6 Спосіб за п. 1, де реакцію здійснюють в присутності вуглеводневого розчинника

7 Спосіб за п. 1, де реакцію здійснюють при температурі в межах приблизно 0-50°C

8 Спосіб за п. 1, де кількість вказаного основного катализатора становить приблизно 0,025-0,2 еквівалента відносно кількості меркаптокетону

9 Спосіб за п. 1, де стадія (b) включає додавання ефективної кількості водної кислоти до продукту реакції зі стадії (а) для перетворення будь-якого заміщеного тетрагідротіофену в еквівалентний заміщений тіофен,

і де стадія (с) включає стадії

(с) (1) фазового відділення органічної частини суміші водної кислоти і продукту реакції зі стадії (b),

(13) C2

(11) 57810

(19) UA

(с) (2) упарювання будь-якого присутнього вуглеводневого розчинника для одержання неочищеного тіофенового продукту, і

(с) (3) перегонки неочищеного тіофенового продукту зі стадії (с) (2) для одержання очищеного тіофенового продукту

10 Спосіб за п. 1, де стадія (а) додатково включає стадії

(а) (2) додання розбавленої сірчаної кислоти до продукту реакції (а) (1),

(а) (3) додання етилацетату до об'єднаних сірчаної кислоти і продукту реакції зі стадії (а) (2),

(а) (4) фазового відділення органічної частини суміші етилацетату, сірчаної кислоти і продукту реакції, отриманої на стадії (а) (3), і

(а) (5) промивання органічної фази, відділеної на стадії (а) (4), водним розсопом, висушування промитої органічної фази сульфатом натрію і упарювання етилацетату і будь-якого присутнього вуглеводневого розчинника для одержання суміші заміщеного тетрагідротіофену і заміщеного тіофену,

де стадія (b) включає обробку суміші заміщеного тетрагідротіофену і заміщеного тіофену, отриманої на стадії (а) (5), водною HCl для перетворення заміщеного тетрагідротіофену на заміщений тіофен,

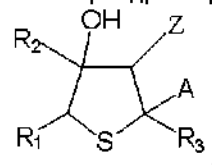
і де стадія (с) включає стадії

(с) (1) додавання води і етилацетату до суміші заміщеного тіофену і водної HCl зі стадії (b),

(с) (2) фазового відділення органічної частини суміші вода-етилацетат-HCl-тіофен зі стадії (с) (1), і

(с) (3) промивання органічної частини, відділеної на стадії (с) (2), насиченим водним NaHCO_3 , висушування Na_2SO_4 і упарювання етилацетату для одержання заміщеного тіофенового продукту

11 Тетрагідротіофен, що має формулу



де

R_1 і R_2 незалежно вибирають з групи, що складається з H, алкілу, арилу, заміщених алкілу або арилу і кільця, що об'єднує R_1 і R_2 ,

R_3 вибирають з групи, що складається з H, алкілу, арилу і їх заміщених похідних,

Z являє собою CN або CO_2R_4 , де R_4 вибирають з групи, що складається з алкілу, арилу і їх заміщених похідних, H, Na, Li, K і NH_4^+ , і

A являє собою алкоксигрупу

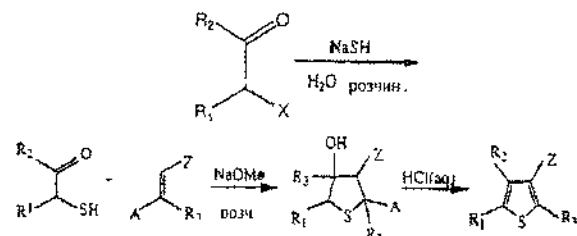
Даний винахід відноситься, головним чином, до синтезу заміщених тіофенів і, зокрема, до 3-карбометокси-4,5-диметилтіофену, який є проміжним продуктом для сімейства фунгіцидів. В іншому аспекті, даний винахід відноситься до нової сполуки, яка є попередником тіофенових проміжних продуктів

Одним фунгіцидом, який може бути отриманий з проміжного продукту, є 4,5-диметил-N-2-пропеніл-2-(триметилсилил)-3-тіофенкарбоксамід, який заявлений як нова сполука в патенті U S №5,486,621 Там наведені два способи отримання такої сполуки. Інший спосіб описаний в патенті U S №5,498,630, який стосується у більш повному загальному вигляді боротьби з випріванням рослин шляхом застосування фунгіциду. Один споріднений тіофеновий фунгіцид описаний в Прикладі 271, разом зі способом отримання такої сполуки

Описаний ряд способів отримання тіофенових сполук. Один спосіб, який стосується способу даного винаходу, описаний, наприклад, в SYNNETT, листопад 1995, стор 1143 G M Coppola, R E Damon і H Yu. Цей спосіб передбачає взаємодію альфа-меркаптокетону з фосфор-заміщеним акрилатом в присутності основи з утворенням заміщеного дигідротіофенового кільця, з якого може бути отримане відповідне ароматичне тіофенове кільце. Вважалося, що присутність фосфорвміщуючого радикала в 2-положенні була необхідна для здійснення реакції циклоприєднання. Виявлено, що це не потрібно, але коли 3-положення заміщене, можлива реакція в присутності певних основ. Новий спосіб може бути використаний для отримання тіофенових кілець, що мають різні замісники,

включаючи такі цільові сполуки, як показано в описі нижче

У одному аспекті предметом даного винаходу є новий спосіб утворення заміщених тіофенових кілець і похідних, таких як фунгіциди патенту U S №5,486,621. Новий спосіб передбачає взаємодію альфа-меркаптокетону, такого як 3-меркапто-2-бутанон, отриманого *in situ* з α -галогенкетону, такого як 3-хлор-2-бутанон, з акрилатом, таким як метил-3-метоксіакрилат, в присутності основного алкогляту, такого як NaOMe, при розчиненні в апротонному розчиннику, наприклад, толуолі. Продуктом реакції є заміщений тетрагідротіофен, який може бути перетворений в ароматичний тіофен шляхом обробки кислотою. В основному реакція може бути записана таким чином



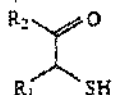
де R_1 і R_2 незалежно вибрані з водню, алкілу, арилу, їх заміщених похідних і кільця, утвореного з R_1 і R_2 , що містить 5 - 7 атомів, X представляє відповідну групу, яку відщеплюють, таку як галоген (Cl, Br, I) або метансульфонілокси, R_3 представляє член групи водню, алкілу, арилу і їх заміщених похідних, Z представляє CN або CO_2R_4 , де R_4 вибраний з групи, що складається з алкілу і арилу і їх заміщених похідних, H, Na, Li, K і NH_4^+ , і A пред-

ставляє алкоксигрупу, переважно C₁-C₆ лінійну або розгалужену алкоксигрупу

В іншому аспекті предметом даного винаходу є спосіб отримання фунгіцидного 4,5-диметил-К-2-пропеніл-2-(триметилсиліл)-3-тіофенкарбоксаміду і споріднених сполук, в яких пропенільна група замінена C₂-C₄ розгалуженим або лінійним алкільним ланцюгом

У ще одному аспекті предметом даного винаходу є попередник тіофенового проміжного продукту, як показано на схематичній діаграмі реакції, наведеної вище

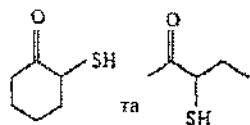
Атом сірки в заміщену тіофенову сполуку потрапляє з меркаптокетонем, що має формулу



де R₁ і R₂ визначені вище

Переважні сполуки будуть визначатися заміщеннями, які погірші для тіофену в 4- і 5-положеннях. У свою чергу, вони можуть бути заміщеннями, бажаними в фунгіциді або іншій сполуці, для яких тіофен є проміжним продуктом. Альтернативно R₁ і R₂ можуть бути вибрані для полегшення їх заміни замісниками, які бажані в кінцевому хімічному продукті

У переважному втіленні, R₁ і R₂ є метилом. Приклади інших меркаптокетонів включають, але не обмежуються, сполуки

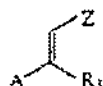


Меркаптокетони, такі, як використані в даному винаході, відомі в літературі, їх звичайно отримують шляхом обробки відповідних галогенкетонів (Eur J Med Chem - Chim Ther 1986 - 21, №6, стор 461 R Dubief, Y Robbe, J P Fernandez, G Subra, A Terol, J P Chapat, H, Sentenac-Roumanou, і M Fatome) в розчинниках NaSH або іншими джерелами сірки, або з кетонів шляхом обробки аміаком і елементарною сірою (Liebigs Ann Chem 1957, Bd 610, стор 25 F Asinger, M, Thiel, і Kalzendorf). У деяких випадках, таких, як 3-меркапто-2-бутанон, вихід виділених меркаптанів низький внаслідок розкладання продуктів в процесі очищення. Для цілей даного винаходу було знайдено, що меркаптокетони, такі, як 3-меркапто-2-бутанон, можуть бути отримані з α-галогенкетонів, таких, як 3-хлор-2-бутанон, в двофазній системі розчинників, що містить воду і неполярний органічний розчинник, такий, як толуол або гептан, в присутності NaSH. Цільовий меркаптокетон потім виділяють з високим виходом і чистотою у вигляді розчину в органічному розчиннику після розділення фаз, уникаючи при цьому розкладання, пов'язаного з очищенням. Вода може бути видалена з розчину меркаптокетону різними способами, такими, як азеотропна перегонка або контактування розчину з осушувачами, такими, як молекулярні сита, хлорид кальцію або сульфат натрію, до взаємодії з акриловою сполукою

Акрилати

Другою сполукою, яку додають до меркаптоке-

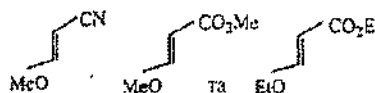
тону для отримання заміщеного тіофену, є акрилова сполука формули



де R₃ і Z мають значення, визначені вище, А вибирають з групи, що складається з алкоксигруп

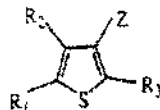
Вважається, що в 2-положенні необхідний фосфоровміщуючий радикал, щоб забезпечити утворення тіофенового кільця. Знайдено, однак, що реакція може бути проведена з хорошими виходами тіофенового кільця, якщо радикал А знаходиться в 3-положенні і як каталізатор використовується ефективна основа. Прикладами реакційноздатних радикалів А є алкоксигрупи

У переважному втіленні А є метоксигрупою. Приклади реакційноздатних акрилових сполук включають, але не обмежуються



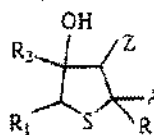
Тетрагідротіофеновий попередник

Продукт реакції меркаптокетону і акрилової сполуки, описаний вище, є заміщеним тіофеном



де R₁, R₂, R₃ і Z мають значення, вказані вище

При певних умовах, продукт, повністю або частково, може бути відповідним тетрагідротіофеном, тобто



включаючи всі його стереоізмери. Його вважають новою сполукою. Він може бути перетворений в тіофен шляхом реакції з кислотою, як буде показано в обговоренні нижче

Умови реакції

Реакцію α-галогенкетону з NaSH проводять в двофазній водно/органічній системі розчинників. Так, готують розчин 1 - 1,25 еквіваленти NaSH у воді (10 - 30 ваг %) і об'єднують його з органічним розчинником, таким, як толуол або гептан (2 - 4 еквіваленти) в інертній атмосфері при сильному перемішуванні. При доданні α-галогенкетону температуру суміші підтримують між приблизно 0°C і приблизно 30°C. Коли реакція закінчується (0,5-4 год) фазам дають можливість розділитися, і нижню, водну фазу відкидають. Верхню, органічну фазу потім сушать шляхом азеотропної перегонки (30-50°C, 100-600 мм рт. ст.) або шляхом контактування з осушувачем, таким як молекулярні сита, хлорид кальцію або сульфат натрію протягом достатнього часу (від 15хв до 3 год)

Реакцію меркаптокетону і акрилової сполуки проводять в присутності основного каталізатора. Прикладами основних каталізаторів є алколяти, такі, як метилат натрію, трет-амілат натрію, трет-амілат калію і трет-бутилат калію, сильні амінові

основи, такі, як діазабіциклоундецен, ідрид натрію, і гідроксиди лужних металів. Основа переважно є алкоголем. Звичайно кількість основного каталізатора становить приблизно 0,025-0,2 еквіваленти по відношенню до кількості меркаптокетону. Виявлено, що великі кількості основного каталізатора дають тіофен, хоч виходи нижче. У переважних умовах продукт містить значну частину тетрагідротіофену.

Хоч це і не обговорюється як істотне, реакція буде проводитися, якщо реагенти розчинені в розчиннику, переважно вуглеводневому розчиннику, такому, як толуол, або іншому апротонному розчиннику, такому, як хлорбензол, гептан або ксилол.

Реакція може бути проведена при температурах в межах приблизно 0-50°C. Обробку продукту реакції кислотою для перетворення будь-якого тетрагідротіофену в тіофен переважно проводять при приблизно 0-50°C.

Виділення заміщеного тіофену з реакційної суміші може бути зроблене, щонайменше, двома способами. По-перше, тетрагідротіофен виділяють шляхом відділення його від реакційної суміші і потім взаємодії його з кислотою для перетворення в тіофен. За другим способом тетрагідротіофен реагує з кислотою *in situ* з подальшим виділенням продукту у вигляді тіофену.

Перший спосіб виділення буде включати, щонайменше, наступні стадії. До реакційної суміші додають розбавлену сірчану кислоту, щоб нейтралізувати реакційну суміш. Потім додають розчинник, такий, як етилацетат, і воду, і органічну фазу розділяють. Органічну фазу, яка містить продукт реакції, промивають водним розсопом. Після цього промиту органічну фазу сушать, наприклад, шляхом контактування з сульфатом натрію, і розчинник упарюють, отримуючи суміш заміщеного тетрагідротіофену і заміщеного тіофену. Цю суміш обробляють водною кислотою, такою, як концентрована HCl, 50%-ва H₂SO₄ або 50%-ва фосфорна кислота, або безводною кислотою, такою, як безводна метансульфокислота, для перетворення тетрагідротіофену в тіофен. Після цієї реакції стадії, описані вище, можуть бути повторювані для виділення тіофенового продукту.

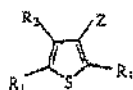
За другим способом заміщений тетрагідротіофен, перетворюють *in situ* в тіофен до початку першого відділення. Спочатку до реакційної суміші додають водну кислоту, таку, як концентрована HCl або 50%-ва H₂SO₄ для перетворення тетрагідротіофену в тіофен. Потім водну і органічну фази розділяють, і розчинник упарюють. Нарешті, сирий продукт може бути перегнаний для отримання очищеного заміщеного тіофену.

Тіофенові проміжні продукти

Продуктом даного винаходу є заміщений тіофен, який є проміжним продуктом для отримання сімейства, заснованого на тіофені фунгіцидів, описаних в патенті U S №5,498,630 і, зокрема, 4,5-диметил-N-2-пропеніл-2-(триметилсиліл)-3-тіофенкарбоксаміду, описаного і заявленого в патенті U S №5,486,621. Зміст кожного з цих патентів 5,498,630 і 5,486,621 даний тут як посилання. Такі фунгіциди застосовні для боротьби з виприванням рослин, що викликається ґрунтовими гриб-

ками *Gaeumannomyces graminis*. Ці грибки заражають коріння певних рослин, зокрема, хлібних злаків, таких, як пшениця і ячмінь.

Тіофенові проміжні продукти представлені формулою



де R₁, R₂, R₃ і Z мають значення, визначені вище.

У переважному фунгіциді R₁ і R₂ представляють метил, R₃ представляє триметилсиліл (SiMe₃) і Z представляє CONH-CH₂CH=CH₂. Це, як правило, вимагає, щоб R₃, який в початковій акриловій сполуці переважно представляє водень, повинен бути замінений триметилсилільним радикалом або іншим бажаним замісником. Це може бути досягнуте шляхом обробки вищезгаданого тіофенового проміжного продукту, де Z представляє CO₂Li, сильною основою, з подальшою обробкою триметилсилілхлоридом. Звичайно, Z може бути радикалом складного ефіру карбонової кислоти. Таким чином, гідроліз радикала складного ефіру карбонової кислоти до відповідної Li-солі з подальшим силілуванням, як описано вище, і подальшим перетворенням в амід стандартними способами дають переважний фунгіцид.

Приклад 1

Водний NaSH (1,1 еквіваленти) розбавляли водою до утворення 23,5%-вого розчину за вагою. Цей розчин об'єднували з 3 еквівалентами толуолу в інертній атмосфері при сильному перемішуванні і охолоджували до 5°C. До суміші додавали один еквівалент 3-хлор-2-бутанону з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру нижче за 10°C. Це вимагало 2 год. Після додання, суміш перемішували при 5-10°C доти, поки по даним ГХ суміші не було виявлено повне в споживання хлорбутанону (від 15хв до 1 год). Перемішування припиняли, і фазам давали можливість розділитися. Після стояння протягом 15хв водну фазу зливали і обробляли вибілювачем для окислення і дезодорування сполук сірки. Верхню, органічну фазу, що містить біля 25% за вагою 3-меркапто-2-бутанону, сушили над активованим молекулярним ситом 4A (біля 35г/кг розчину) протягом 1 год. Розчин 3-меркапто-2-бутанону потім декантирували з молекулярного сита в реакційну посудину для наступної стадії.

Приклад 2

Толуольний розчин 3-меркапто-2-бутанону з попередньої стадії (613г приблизно 25%-вого розчину) вмішували в чистий сухий реактор разом з 15г метил-3-метоксіакрилату. Суміш нагрівали до 25°C, сильно перемішували і відразу обробляли твердим метилатом натрію (8,5г, біля 0,1 еквів.). Метил-3-метоксіакрилат (151г), що залишився, додавали з такою швидкістю, щоб підтримувалася температура при або нижче за 35°C (2 год). Отриману суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і перемішували 21 год. До суміші додавали концентровану соляну кислоту (88г) за 30хв, так, щоб температура не перевищувала 35°C. Отриману суміш ретельно перемішували 2 год, потім обробляли 73г води і перемішували ще

10хв Фази залишили розділятися Після стояння протягом 10хв водну фазу зливали з реактора, а верхню, утримуючу продукт фазу, промивали 100г 5%-вого розчину бікарбонату натрію Після перемішування протягом 15хв фазам дали розділитися Нижню водну фазу зливали з реактора, а верхню, утримуючу продукт фазу, переносили в перегінну колбу Тoluол відганяли на 5-тарілковій дистиляційній колоні при 100мм рт.ст. Після відбору невеликої фракції, що містить toлуол та інші низько киплячі домішки, продукт, 3-карбометокси-4,5-диметилтіофен, був перегнаний через колону при 50мм рт.ст. Було відібрано всього 202,4г продукту з чистотою 98,8% за даними вагового %-вого аналізу Це відповідає виходу 77% з розрахунку на 3-хлор-2-бутанон і 82% з розрахунку на метил-3-метоксіакрилат

Приклад 3

По одному еквіваленту кожного з 3-меркапто-2-бутанону і метил-3-метоксіакрилату розчиняли в

толуолі і додавали 0,1 еквіваленти NaOMe як каталізатор Реакцію проводили при кімнатній температурі в атмосфері азоту 3 - 4 години Потім суміш виливали в розбавлену сірчану кислоту і екстрагували етилацетатом Органічну фазу промивали розсолон і потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали Продукт був тетрагідротіофеновим попередником, описаним вище, тобто 2-метокси-3-карбометокси-4-гідрокси-4'-метил-5-метил-тетрагідротіофеном

Тетрагідротіофеновий попередник обробляли концентрованою HCl при кімнатній температурі при швидкому перемішуванні Через 5 хвилин суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом Органічну фазу промивали насиченим NaHCO₃, сушили над NaSO₄, фільтрували і упарювали при кімнатній температурі на роторному випарнику, виділяючи ароматичний тіофеновий продукт, 3-карбометокси-4,5-диметилтіофен