

(19) **KG** (11) **297** (13) **C2**(51)<sup>7</sup> **C07D 207/327, 207/333, 207/335, 207/34  
A01N 43/46**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

## **(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ** **к патенту Кыргызской Республики**

(21) 940197.1

(22) 28.12.1994

(31) 08/174999

(32) 29.12.1993

(33) US

(46) 29.12.2000, Бюл. №4

(71)(73) Американ Цианамид Компани (US)

(72) Роберт Фрэнсис Денер, Джерри Майкл Бартон (US)

(56) US 5010098 A, 23.04.1991

SU 1047908 A, 15.10.1983

SU 53952, A, 15.12.1976

RU 2059620 C1, 10.05.1996

US 4500738 A, 19.02.1985

EP 492171 A1, 01.07.1992

EP 312723 A2, 26.04.89

**(54) Способ получения 1-(алкоксиметил) пиррольных соединений**

(57) Безопасный и эффективный способ введения алкоксиметильной группы по кольцевому атому азота широкого круга соединений пиррола за счет взаимодействия соответствующего пиррольного предшественника последовательно с диалкоксиметаном, реагентом Вилсмейера и третичным амином. Получаемые 1-(алкоксиметил)пирролы можно использовать в качестве инсектицидных, акарицидных, нематоцидных и моллюскоцидных агентов. 9 з.п. ф-лы, 4 пр.

Карбонитрильные пирролы, нитропирролы, арилпирролы, бисарилпирролы, тиаалкилпирролы, алкилсульфонилпирролы, тиокарбоксамидпирролы и гетероарилпиррольные соединения и их производные являются высокоэффективными 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  $\alpha$ -галогидметиловым эфиром в присутствии сильного основания, такого как гидрид натрия (например, J. Muchowski et al. Journal of Organic Chemistry, 49(1), p. 203 (1984) или трет-бутоксид

калия (например, патент US 5010098). Однако, использование  $\alpha$ -галогидметилловых эфиров в масштабах производства на промышленных пилотных установках нежелательно из-за канцерогенных свойств указанных эфиров. Применение таких сильных оснований, как металлгидриды или трет-бутоксиды в крупном масштабе является дорогостоящим и опасным.

Использование алкилаля и реагента Вилсмейера, как известно, дает алкокси-метилловый эфир фенольной гидроксильной группы, например, по способу патента US 4500738.

Данный процесс недостаточно успешен в отношении атома азота пиррольного кольца и реакция не идет.

Задача изобретения - создание безопасного и эффективного способа получения N-(алкоксиметил)пиррола без отдельного получения  $\alpha$ -галогидметилловых эфиров и без обращения с ними и без применения таких сильных оснований, как гидриды металлов или трет-бутоксиды металлов, с созданием легкодоступного источника N-алкокси-метильных производных широкого круга важных пестицидных соединений пиррола.

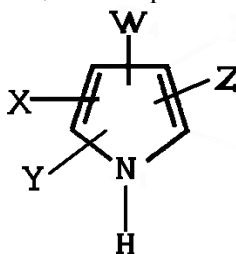
Способ получения 1-(алкоксиметил) пиррольных соединений, который включает осуществление взаимодействия 1-Н-пиррольного соединения с ди-(алкокси)-метаном, диметилформамидом и оксихлоридом фосфора в присутствии апротонного растворителя с образованием реакционной смеси, и обработку реакционной смеси третичным амином, необязательно при повышенной температуре. С помощью него можно получить с высоким выходом, эффективностью и со значительно уменьшенным вредом для окружающей среды и человека широкий круг пестицидных соединений 1-(алкокси-метил)пиррола, таких как: карбонитрилы пиррола, нитропирролы, арилпирролы, бисарилпирролы, тиоалкилпирролы, 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  $\alpha$ -галогидметилловым эфиром (канцероген) либо с таким сильным основанием, как гидрид металла или алкоксид металла (наносит вред и дорого стоят) или с обоими.

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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксиметил)пиррола.

Последовательное добавление третичного амина к смеси соединения 1-Н-пиррола, ди-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси)метана и реагента Вилсмейера в апротонном растворителе обеспечивает прекрасную конверсию 1-Н-пиррола в соответствующий 1-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксиметил) пиррол.

Согласно одному варианту настоящего изобретения пиррольное соединение формулы I:



(I),

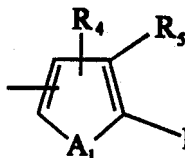
где: W представляет CN, NO<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>CR

или A

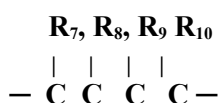


CNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; X представляет водород,

галоген, CN, NO<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>, CR<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоидалкил, Q или фенил, необязательно замещенный одним или более галогенами, NO<sub>2</sub>CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильными, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоидалкильными, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоидалкокси группами; Y представляет водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоидалкил или фенил, необязательно замещенный одним или более галогенами, NO<sub>2</sub>, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильными, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоидалкильными, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоидалкокси группами; Z представляет водород, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоидалкил; тип каждый независимо представляет целое число 0, 1 или 2; R и R<sub>3</sub> каждый независимо представляет C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галоидалкил; R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> каждый независимо представляет C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоидалкил или фенил, необязательно замещенный одним или более галогенами, NO<sub>2</sub>, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильными, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоидалкильными, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоидалкокси группами. Q представляет:

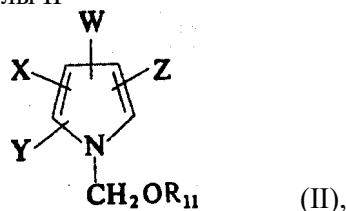


R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> каждый независимо представляет водород, галоген NO<sub>2</sub>, CHO или R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub>, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, в котором R<sub>5</sub>R<sub>6</sub> имеют структуру:



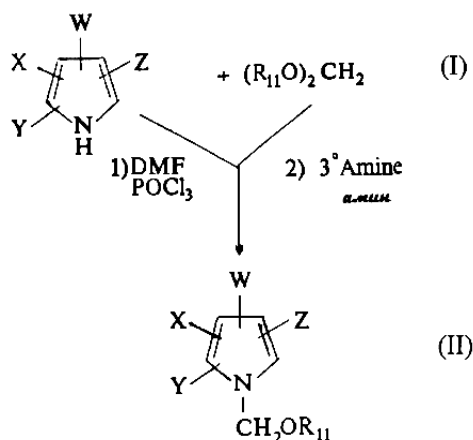
R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> каждый независимо представляют водород, галоген, CN или NO<sub>2</sub>;

A и A<sub>1</sub> каждый независимо представляют O или S можно безопасно и эффективно превратить в 1-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксиметил)пиррол формулы II



где W, X, Y и Z имеют значения указанные ранее для формулы I, а R<sub>11</sub> представляет C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил.

На практике, смесь приблизительно стехиометрических количеств 1-Н-пиррола, ди-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси)метана, диметилформаида и оксихлорида фосфора в апротонном растворителе перемешивают при 0 - 150°C, предпочтительно, 20 -60°C. В течение 0.25 - 2.0 ч, затем полученную смесь обрабатывают примерно 1-2 молярными эквивалентами третичного амина, перемешивают при 0 - 150°C, предпочтительно, около 0 - 60°C до завершения реакции, и гасят водой с получением целевого 1-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксиметил) пиррола. При использовании, например 1-Н-пиррола формулы I, реакция представлена на схеме 1, где DMF обозначает диметилформаид, а R<sub>11</sub> представляет C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил.



Хотя подходящими являются стехиометрические количества 1-Н-пиррола, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

алкокси)метана, диметилформаида и оксихлорида фосфора, предпочтителен некоторый избыток реагента Вилсмейера (DMF и  $\text{POCl}_3$ ) около 1.0 - 1.5 молярных эквивалентов, и около 1.0 - 2.0 молярных эквивалентов ди( $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкокси)метана. Стехиометрические количества указаны в расчете на молярные эквиваленты используемого исходного 1-Н-пиррола.

Апротонные растворители, необходимые 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 рекомендуются температуры в интервале около 0 - 150°C и наиболее предпочтительны температуры около 20 - 60°C.

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

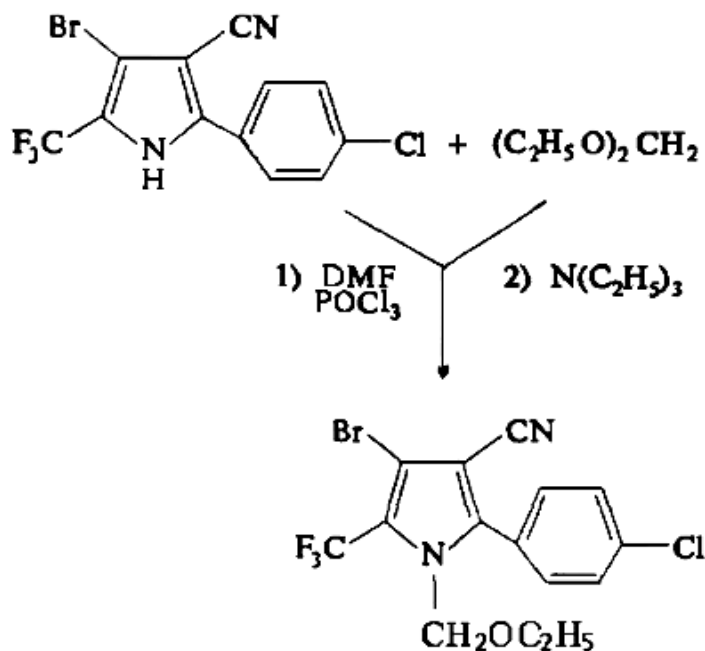
Способ настоящего изобретения можно использовать для получения 1-(алкоксиметил)-производных 1-Н-пиррола. Предпочтительными 1-Н-пиррольными соединениями являются соединения формулы I, где W, X, Y и Z имеют указанные ранее значения. Более предпочтительными соединениями формулы I являются соединения, в которых W представляет CN или  $\text{NO}_2$ ; X представляет водород, галоген или  $\text{C}_1\text{-C}_4$  галоидалкил; Y представляет водород, галоген или  $\text{C}_1\text{-C}_4$  галоидалкил, а Z представляет галоген,  $\text{C}_1\text{-C}_4$  галоидалкил или фенил, необязательно замещенный одной или более из  $\text{C}_1\text{-C}_4$  галоидалкильных групп или одним или более галогенами.

Предпочтительными соединениями формулы II, полученными по способу настоящего изобретения, являются соединения, в которых  $\text{R}_{11}$  представляет  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкил; W представляет CN или  $\text{NO}_2$ ; X представляет галоген или  $\text{C}_1\text{-C}_4$  галоидалкил; Y представляет водород или  $\text{C}_1\text{-C}_4$  галоидалкил, Z представляет фенил, необязательно замещенный одним или более галогенами, или  $\text{C}_1\text{-C}_4$  галоидалкильными группами. Более предпочтительными соединениями формулы II являются те, в которых  $\text{R}_{11}$  представляет  $\text{C}_1\text{-C}_3$  алкил (особенно  $\text{C}_2\text{H}_5$ ); W представляет CN, X представляет водород, Y представляет  $\text{CF}_3$  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  $^1\text{H}$  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



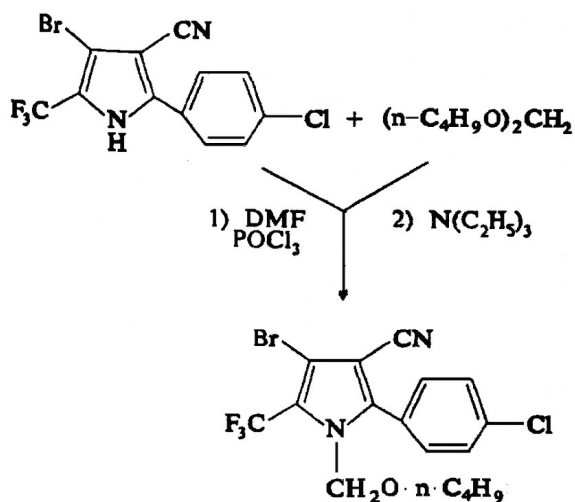
Перемешиваемую смесь 4-бром-2-(п-хлорфенил)-5-(трифторметил) пиррол-3-карбонитрила (17.4 г, 0.05 моля), диэтоксиметана (10.4 г, 0.10 моля) и диметилформамида (4.6 г, 0.0625 моля) в толуоле и атмосфере азота, обрабатывают порционно оксихлоридом фосфора (9.6 г, 0.0625 моля) при 35 - 45°C в течение 10 мин, нагревают при 45 - 53°C в течение около 0.5 ч, охлаждают до 35°C, прикапывают триэтиламин (7.25 г, 0.0715 моля) за 2 ч 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, 20.8 г, 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.

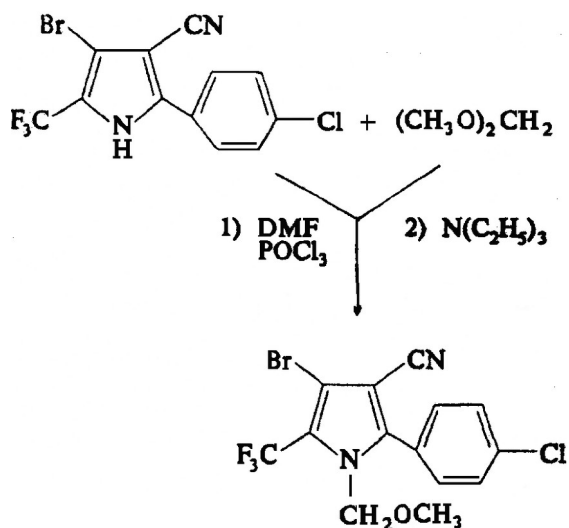
Получение 4-бром-1-(н-бутоксиметил)-2-(п-хлорфенил)-5-(трифторметил) пиррол-3-карбонитрила



Перемешиваемую смесь 4-бром-2-(п-хлорфенил)-5-(трифторметил)пиррол-3-карбонитрила (17.4 г, 0.05 моля), ди-(н-бутокси) метана (12.0 г, 0.075 моля) и диметилформамида (4.6 г, 0.063 моля) в ксилолах в атмосфере азота обрабатывают оксихлоридом фосфора (9.6 г, 0.063 моля) порционно при 30 - 37°C в течение 10 мин, нагревают при 45 - 50°C в течение 0.75 ч, охлаждают до 35°C, прикапывают триэтиламин (8.1 г, 0.08 моля) за 0.25 ч и нагревают при 45 - 50°C в течение дополнительно 0.75 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до 25°C, Обрабатывают водой и дополнительными ксилолами и перемешивают в течение 0.5 ч. Фазы разделяют и органическую фазу концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке продукта в виде светло-коричневого твердого продукта, т. пл. 52.0 - 53.5°C, 20.6 г, выход 94.6 %, по данным <sup>1</sup>H ЯМР и масс-спектрологии.

#### Пример 3.

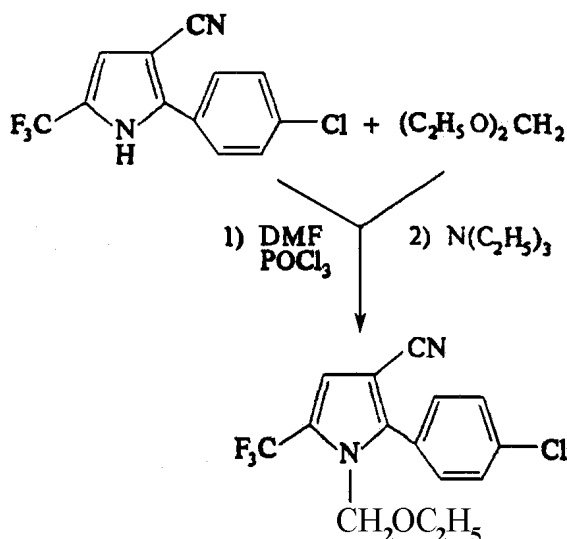
Получение 4-бром-2-(п-хлорфенил)-1-(метоксиметил)-5-(трифторметил)пиррол-3-карбонитрила



По способу примера 2, и заменяя ди-(н-бутокси)метан на диметоксиметан, указанное в заголовке соединение получают с выходом 66 %, оно охарактеризовано данными  $^1\text{H}$  ЯМР и масс-спектрологии.

Пример 4.

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



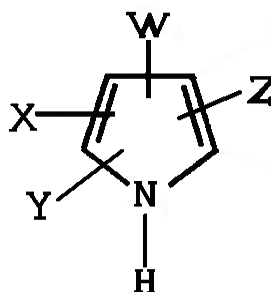
Перемешиваемую смесь -2-(п-хлор-фенил)-5-(трифторметил) пиррол-3-карбо-нитрила (13.5 г, 0.05 моля) дихлорметана (7.8 г, 0.075 моля) и диметилформамида (5.5 г, 0.075 моля) в ацетонитриле в атмосфере азота, обрабатывают оксихлоридом фосфата (11.5 г, 0.075 моля) за 0.25 ч при 39 - 45°C, нагревают при 39 - 45°C в течение 0.75 ч и прикалывают триэтиламин (10.1 г, 0.10 моля) при 45 - 55°C в течение 0.5 ч. Реакционную смесь разбавляют водой, перемешивают в течение 16ч 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 указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества, т.пл. 83 - 84.5°C, 13.1 г, выход 80 %, идентификация по данным масс-спектрологии.

#### Формула изобретения

1. Способ получения 1-(алкоксиметил) пиррольных соединений при температуре от 0 до 150°C, предпочтительно, от 20 до 60°C, путем обработки 1-Н-пиррольного соединения, отличающийся тем, что 1-Н-пиррольное соединение обрабатывают ди-(алкокси)метаном, диметилформамидом и оксихлоридом фосфора в присутствии апротонного растворителя, и полученную реакцию смесь обрабатывают третичным амином.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что 1-Н-пиррольное соединение представляет

соединение формулы I



(I)

где W представляет CN, NO<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>CR или



X представляет водород, галоген, CN, NO<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>CR<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоидалкил, Q или фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами, NO<sub>2</sub>, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильными, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоидалкильными, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоидалкоксигруппами;

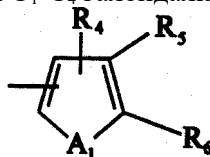
Y представляет водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоидалкил или фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами, NO<sub>2</sub>, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильными, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоидалкильными, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоидалкоксигруппами;

Z представляет водород, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоидалкил;

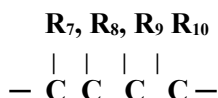
нит, каждый независимо, равны целому числу 0,1 или 2;

R и R<sub>3</sub>, каждый независимо, представляют C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галоидалкил;

R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub>, каждый независимо, представляют C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоидалкил или фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами, NO<sub>2</sub>, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильными, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоидалкильными, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоидалкоксигруппами; Q представляет:



R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub>, каждый независимо, представляют водород, галоген, NO<sub>2</sub>, CHO или R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> могут вместе с атомами, к которым они присоединены, образовывать кольцо, в котором R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> представляют структуру:



R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub>, каждый независимо, представляют водород, галоген, CN или NO<sub>2</sub>, и A и A<sub>1</sub>, каждый независимо, представляют O или S.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что W представляет CN или NO<sub>2</sub>, X представляет галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоидалкил или фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами, или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоидалкильными группами;

Y представляет водород, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоидалкил, и

Z представляет водород, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 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.

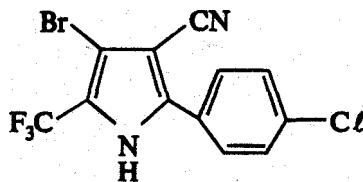
6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что третичным амином является три(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)амин.

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что амином является триэтиламин.

8. Способ по п. 1, отличающийся тем, что 1-(алкоксиметил)-пиррольным соединением является 1-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксиметил)пиррол, а ди-(алкокси)метаном является ди-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси)метан.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что ди-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси)метаном является ди-(этокси)метан.

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



Составитель описания  
Ответственный за выпуск

Журина Г.А.  
Арипов С.К.

---

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41; факс: (312) 68 17 03