



(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-(аллоксиметил) пиррольных соединений

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

Карбонитрильные пирролы, нитропирролы, арилпирролы, бисарилпир-ролы, тиоалкилпирролы, 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 аллоксиметильным заместителем у атома азота пиррольного кольца являются более эффективными, чем исходные соединения пиррола.

Аллоксиметилирование пирролов по атому азота с образованием N-(аллоксиметил) пиррола обычно осуществляют с помощью конденсации соответствующего пиррола с α-галоидметиловым 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-бутилоксид

калия (например, патент US 5010098). Однако, использование  $\alpha$ -галоидметиловых 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 алcoxси-метиловый 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-(алcoxсиметил)пиррола без отдельного получения  $\alpha$ -галоидметиловых эфиров и без обращения с ними и без применения таких сильных оснований, как гидриды металлов или трет-бутоксиды металлов, с созданием легкодоступного источника N-алcoxси-метильных производных широкого круга важных пестицидных соединений пиррола.

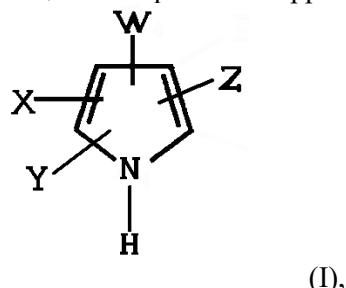
Способ получения 1-(алcoxсиметил) пиррольных соединений, который включает осуществление взаимодействия 1-H-пиррольного соединения с ди-(алcoxси)-метаном, диметилформамидом и оксихлоридом фосфора в присутствии аprotонного растворителя с образованием реакционной смеси, и обработку реакционной смеси третичным 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-(алcoxси-метил)пиррола, таких как: карбонитрилы пиррола, нитропирролы, арилпирролы, бисарилпирролы, тиоалкилпирролы, алкилсульфонилпирролы, алкилсульфонилпирролы, карбоксамилпирролы, тиокарбоксамилпирролы, гетероарилпирролы и т. п. Соединения пиррола обладают множеством полезных биологических свойств, таких как: бактерицидные, fungицидные, 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, алcoxсиметилирование пирролов, которые демонстрируют сельскохозяйственные пестицидные свойства, имеет тенденцию улучшать эти свойства. Однако, известные до сих пор способы алcoxсиметилирования азота пиррольного кольца включают использование и работу с  $\alpha$ -галоидметиловым эфиром (канцероген) либо с таким сильным основанием, как гидрид металла или алcoxсид металла (насят вред и дорого стоят) или с обоими.

Соединения 1-H-пиррола можно алcoxсиметилировать по азоту пиррольного кольца с получением 1-(алcoxсиметил) пиррола с высоким выходом и без сильных оснований металлов, и без необходимости выделения или обращения с канцерогенными промежуточными соединениями, с помощью взаимодействия соединения 1-H-пиррола с ди-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алcoxси) метаном и реагентом Вилсмейера в присутствии аprotонного 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> алcoxсиметил)пиррола.

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

Согласно одному варианту настоящего изобретения пиррольное соединение формулы I:

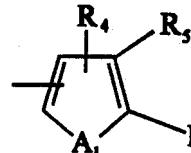


где: W представляет CN, NO<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>CR

или A

$\begin{array}{c} \parallel \\ \text{CNR}_1\text{R}_2; \end{array}$  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> алcoxси 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> алcoxси 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> алcoxси или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоидалкокси группами. Q представляет:

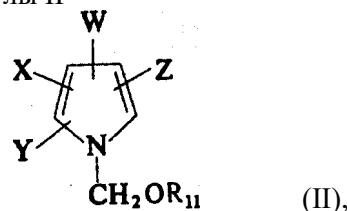


R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> каждый независимо представляет водород, галоген NO<sub>2</sub>, CHO или R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub>, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, в котором R<sub>5</sub>R<sub>6</sub> имеют структуру:



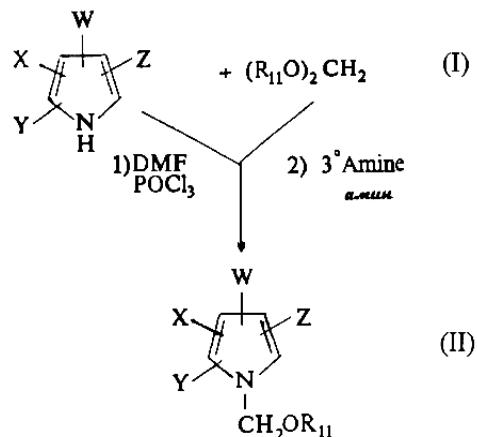
R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> каждый независимо представляет водород, галоген, CN или NO<sub>2</sub>;

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> алcoxсиметил)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-H-пиррола, ди-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алcoxси)метана, диметилформамида и оксихлорида фосфора в аprotонном 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> алcoxсиметил) пиррола. При использовании, например 1-H-пиррола формулы I, реакция представлена на схеме 1, где DMF обозначает диметилформамид, а R<sub>11</sub> представляет C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил.



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

алокси)метана, диметилформамида 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( $\text{C}_1\text{-C}_6$  аллокси)метана. Стхиометрические 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.

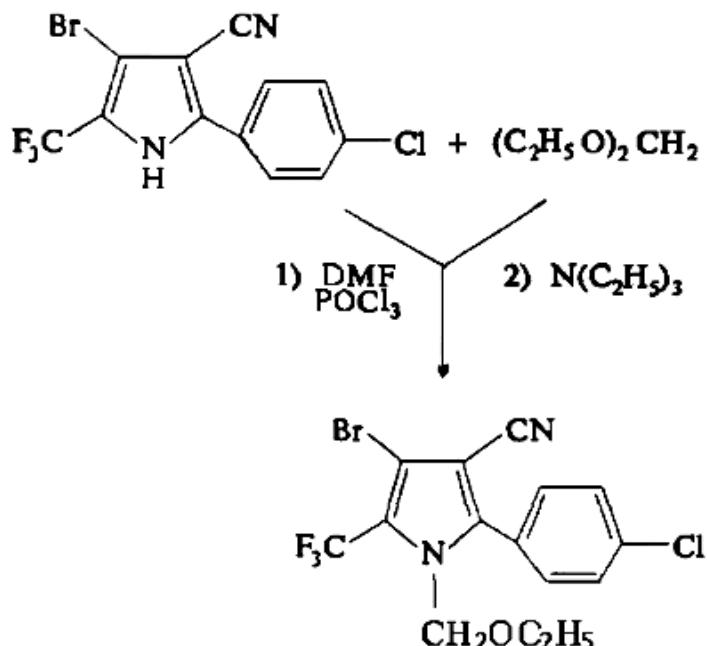
Способ настоящего изобретения можно использовать для получения 1-(аллоксиметил)-производных 1-Н-пиррола. Предпочтительными 1-Н-пиррольными соединениями являются соединения формулы I, где W, X, Y и Z имеют указанные ранее значения. Более предпочтительными соединениями формулы I являются соединения, в которых W представляет CN или  $\text{NO}_2$ ; X представляет водород, галоген или  $\text{C}_1\text{-C}_4$  галоидалкил; Y представляет водород, галоид или  $\text{C}_1\text{-C}_4$  галоидалкил, а Z представляет галоид,  $\text{C}_1\text{-C}_4$  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  $R_{11}$  представляет  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкил; W представляет CN или  $\text{NO}_2$ ; X представляет галоид 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  $R_{11}$  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 HPZC=ВЭЖХ и  $^1\text{H}$  ЯМР обозначают высокоэффективную жидкостную хроматографию и протонный ядерный магнитный резонанс соответственно.

#### Пример 1.

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



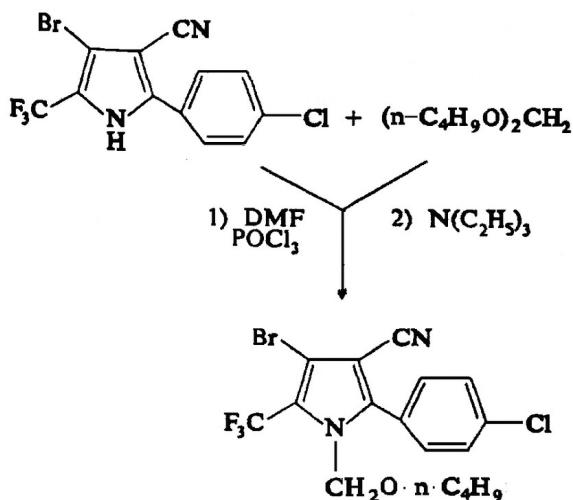
Перемешиваемую смесь 4-бром-2-(п-хлорфенил)-5-(трифторметил) пиррол-3-карбонитрила (17.4 г, 0.05 моля), диэтоксиметана (10.4 г, 0.10 моля) и диметилформамида (4.6 г, 0.0625 моля) в толуоле и атмосфере азота, обрабатывают порционно оксихлоридом фосфора (9.6 г, 0.0625 моля) при 35 - 45°C в течение 10 мин, нагревают при 45 - 53°C в течение около 0.5 ч, охлаждают до 35°C, прикалывают 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 частоты 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
Ксиолы	96.4
Хлорбензол	93.6

### Пример 2.

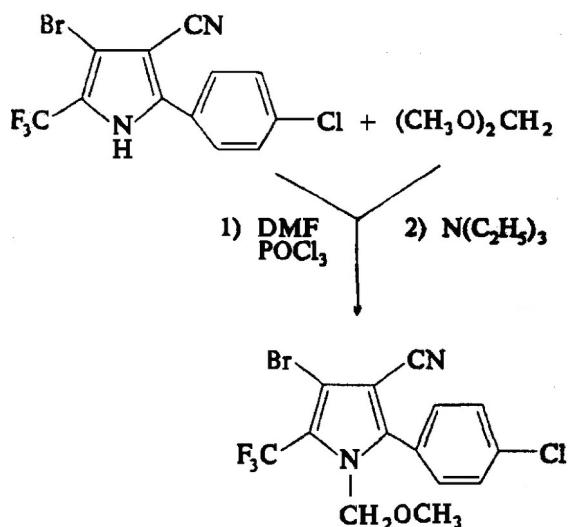
Получение 4-бром-1-(н-бутоксиметил)-2-(п-хлорфенил)-5-(трифторметил) пиррол-3 - карбонитрила



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 ксиолах 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, прикалывают 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 ксиолами 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  $^1\text{H}$  ЯМР и масс-спектроскопии.

### Пример 3.

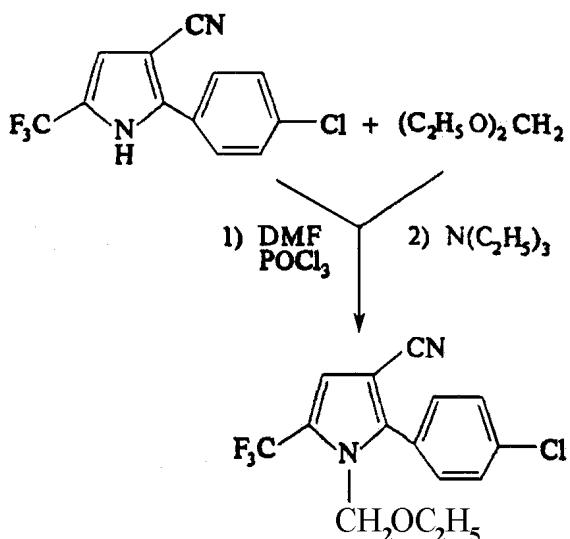
Получение 4-бром-2-(п-хлорфенил)-1-(метоксиметил)-5-(трифторметил)пиррол-3-карбонитрила



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

#### Пример 4.

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

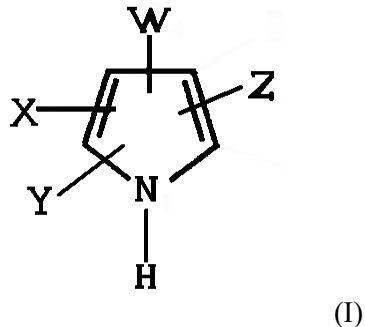


Перемешиваемую смесь -2-(n-хлор-фенил)-5-(трифторметил) пиррол-3-карбо-нитрила (13.5 г, 0.05 моля) дихлорметана (7.8 г, 0.075 моля) и диметилформамида (5.5 г, 0.075 моля) в ацетонитриле в атмосфере азота, обрабатывают оксихлоридом фосфата (11.5 г, 0.075 моля) за 0.25 ч при 39 - 45°C, нагревают при 39 - 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-спектроскопии.

#### Формула изобретения

- 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, отличающейся тем, что 1-Н-пиррольное соединение обрабатывают ди-(алкокси)метаном, диметилформамидом и оксихлоридом фосфора в присутствии аprotонного растворителя, и полученную реакционную смесь обрабатывают третичным амином.
- Способ по п. 1, отличающейся тем, что 1-Н-пиррольное соединение представляет

собой 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>m</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> алcoxами или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоидалкоксигруппами;

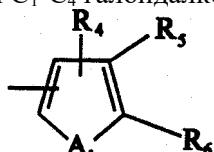
Y представляет водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоидалкил или фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами, NO<sub>2</sub>, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильными, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоидалкильными, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алcoxами или C<sub>1</sub>-C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

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

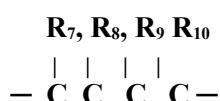
пит, каждый независимо, равны целому числу 0,1 или 2;

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> алcoxами 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 аprotонным растворителем является ароматический углеводород или алифатический нитрил.

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

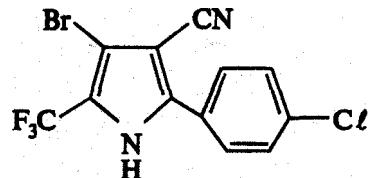
6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что третичным амином является три(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)амин.

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

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

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что ди-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аллокси)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