

(19) **KG** (11) **122** (13) **C1**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)⁶ **C07D 207/34**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к предварительному патенту Кыргызской Республики

(21) 940197.1

(22) 28.12.1994

(31) 08/174999

(32) 29.12.1993

(33) US

(46) 01.10.1996, Бюл. №2, 1997

(71) (73) Америкэн Цианамид Компани (US)

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

(56) Muchowski et al, Journal of Organic Chemistry, 49(1), 1984, p. 203

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

(57) Предложен 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. 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 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 третбутоксид калия (например, патент США 5010098). Однако, использование α -галоидметиловых эфиров в масштабах производства на промышленных пилотных установках нежелательно из-за канцерогенных свойств указанных эфиров. Применение

таких сильных оснований, как металлгидриды или третбутоксида 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.

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 α -галоидметилловых эфиров без обращения с ними и без применения таких сильных оснований, как гидриды металлов или трет-бутоксида металлов, с созданием легкодоступного источника N-алкоксиметилловых производных широкого круга важных пестицидных соединений пиррола.

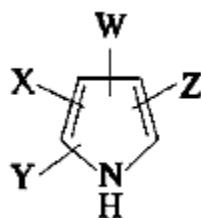
Способ получения 1-(алкоксиметил)пиррольных соединений, который включает осуществление взаимодействия 1-N-пиррольного соединения с ди-(алкокси)-метаном, диметилформамидом и оксихлоридом фосфора в присутствии апротонного растворителя с образованием реакционной смеси, и обработку реакционной смеси третичным амином, необязательно при повышенной температуре. С помощью нее 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, тиакилпирролы, 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 дорого стоят) или с обоими.

Соединения 1-N-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-N-пиррола с ди (C₁-C₆ 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-(C₁-C₆ алкоксиметил)пиррола.

Последовательное добавление третичного амина к смеси соединения 1-N-пиррола, ди-(C₁-C₆ алкокси)метана и реагента Вилсмейера в апротонном растворителе обеспечивает прекрасную конверсию 1-N-пиррола в соответствующий 1-(C₁-C₆ алкоксиметил)пиррол.

Согласно одному варианту настоящего изобретения пиррольное соединение формулы 1:

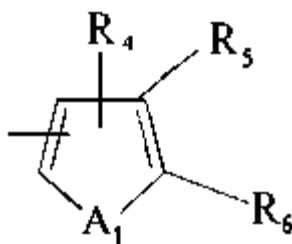


(1)

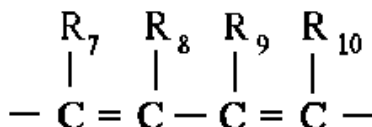


где: W представляет CN, NO₂, S(O)_nCR или CNR₁R₂; X представляет водород, галоген, CN,

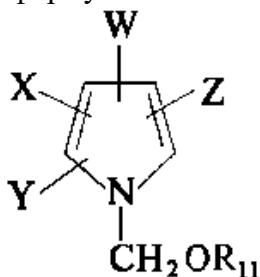
NO₂ S(O)_m CR₃, C₁-C₄ галоидалкил, Q или фенил, необязательно замещенный одним или более галогенами, NO₂CN, C₁-C₄ алкильными, C₁-C₄ галоидалькильными, C₁-C₄ алкокси или C₁-C₄ галоидалкокси группами; Y представляет водород, галоген, C₁-C₄ галоидалкил или фенил, необязательно замещенный одним или более 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; тип 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 R₅ и R₆ имеют структуру:



R₇, R₈, R₉ и R₁₀ каждый независимо представляют водород, галоген, CN или NO₂; A и A₁ каждый независимо представляют O или S можно безопасно и эффективно превратить в 1-(C₁-C₆ алкоксиметил)пиррол формулы II

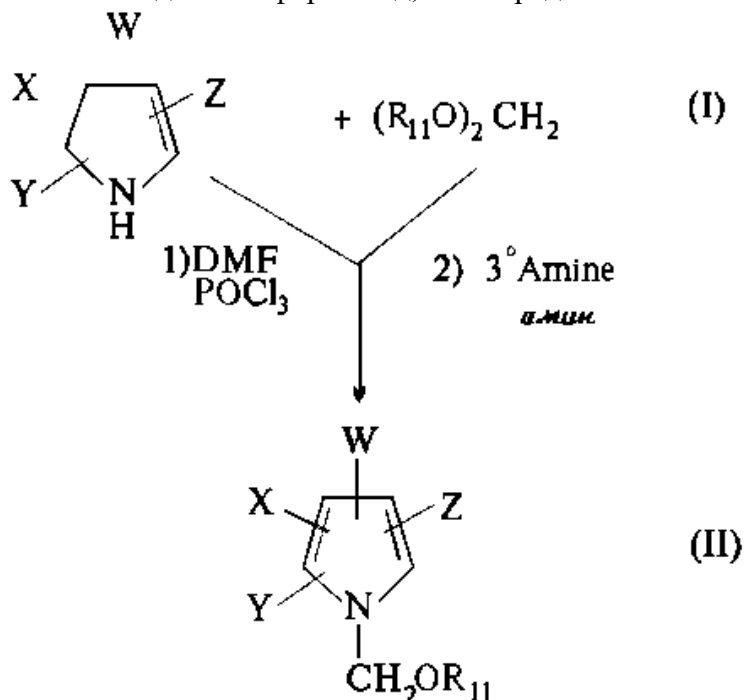


(II)

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 алкокси)метана, диметилформамида 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-(C₁-C₆ алкоксиметил) пиррола. При использовании, например 1-Н-пиррола формулы I, реакция представлена на схеме I, где DMF обозначает диметилформаид, а R₁₁ представляет C₁-C₆ алкил



Хотя подходящими являются стехиометрические количества 1-Н-пиррола, ди(C₁-C₆ алкокси)метана, диметилформаида и оксихлорида фосфора, предпочтителен некоторый избыток реагента Вилсмейера (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, необходимые для использования в способе настоящего и 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 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 и 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.

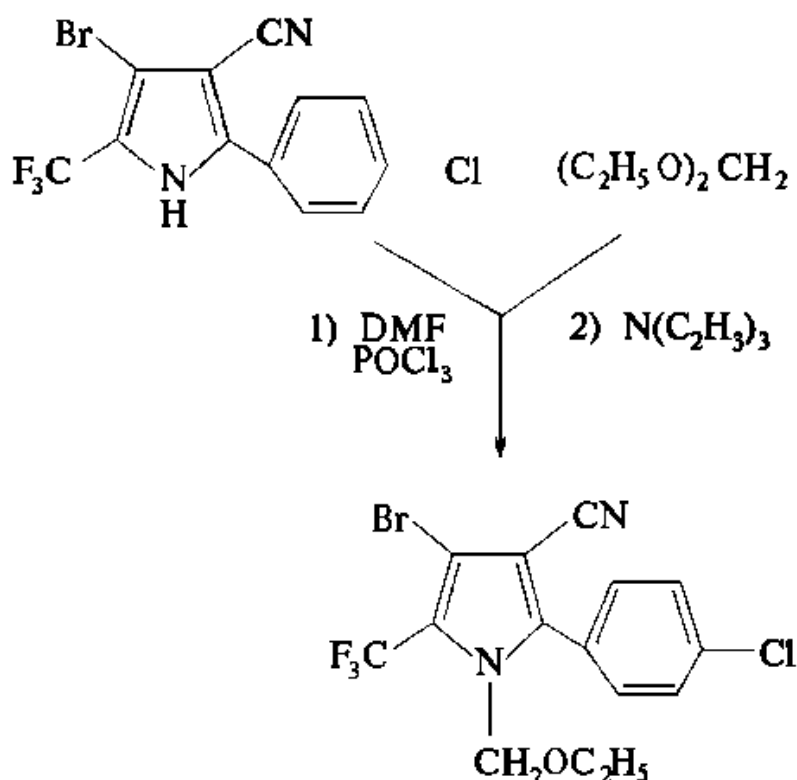
Предпочтительными соединениями формулы II, полученными по способу

настоящего изобретения, являются соединения, в которых R_{11} представляет C_1 - C_6 алкил; W представляет CN или NO_2 ; X представляет галоид или C_1 - C_4 галоидалкил; Y представляет водород или C_1 - C_4 галоидалкил, Z представляет фенил, необязательно замещенный одним или более галогенами, или C_1 - C_4 галоидалкильными группами. Более предпочтительными соединениями формулы II являются те, в которых R_{11} представляет C_1 - C_3 алкил (особенно C_2H_5); W представляет CN, X представляет водород, Y представляет CF_3 и Z представляет фенил, необязательно замещенный одним атомом 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 1H 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



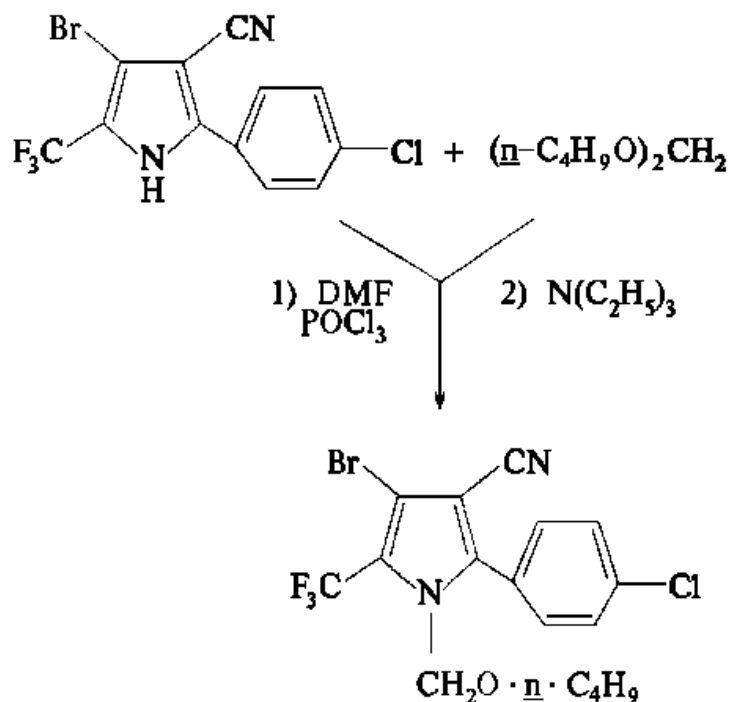
Перемешиваемую смесь 4-бром-2-(п-хлорфенил)-5-(трифторметил) пиррол-3-карбонитрила (17.4 г, 0.05 моля), диэтоксиметана (10.4 г, 0.10 моля) и диметилформамида (4.6 г, 0.0625 моля) в толуоле в атмосфере азота, обрабатывают порционно оксихлоридом фосфора (9.6 г, 0.0625 моля) при 35 - 45°C в течение 10 мин, 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 указанною 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.

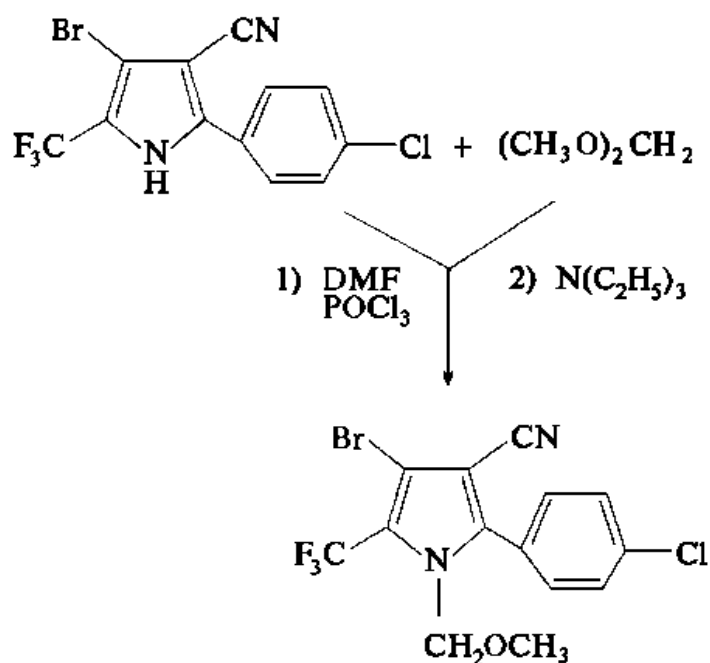
Получение 4-бром-1-(н-бутоксиметил)-2-(п-хлорфенил)-5-(трифторметил) пиррол-3-карбонитрила



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 1H ЯМР и масс-спектроскопии.

Пример 3.

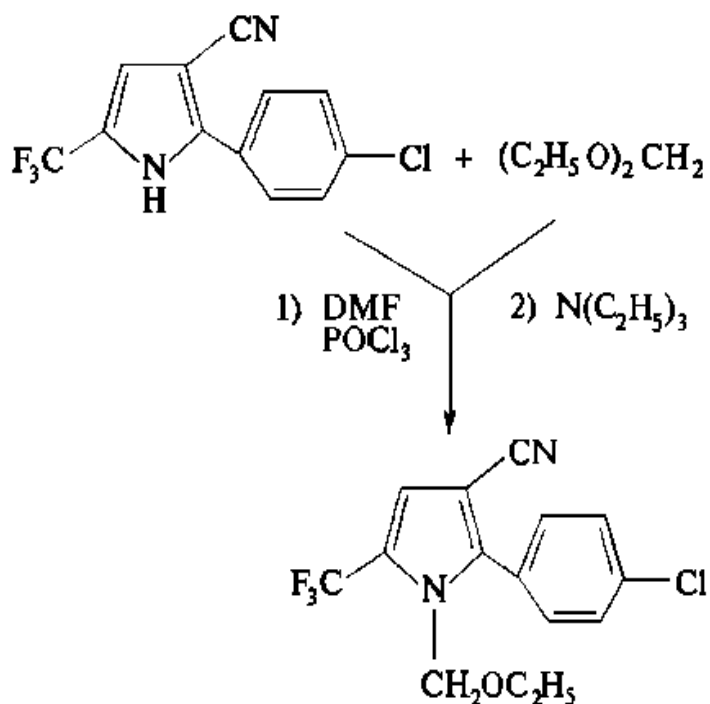
Получение 4-бром-2-(п-хлорфенил)-1-(метоксиметил)-5-(трифторметил)пиррол-3-карбонитрила



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

Пример 4.

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



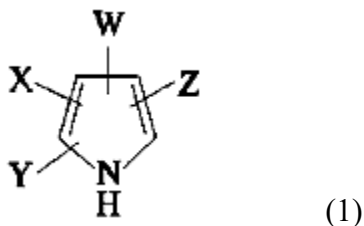
Перемешиваемую смесь 2-(н-хлорфенил)-5-(трифторметил) пиррол-3-карбонитрила (13.5 г, 0.05 моля) дихлорметана (7.8 г, 0.075 моля) и диметилфлормаида (5.5 г, 0.075 моля) в ацетонитриле в атмосфере азота, обрабатывают оксихлоридом фосфата (11.5 г, 0.075 моля) за 0.25 ч при 39 - 45°C, нагревают при 39 - 45°C в течение 0.75 ч и прикапывают триэтиламин (10.1 г, 0.10 моля) при 45 - 55°C в течение 0.5 ч. Реакционную смесь разбавляют водой, перемешивают в течение 16 ч 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, г.пл. 83 - 84.5°C, 13.1 г, выход 80 %, идентификация по данным масс-спектрологии.

Формула изобретения

1. Способ получения 1-(алкоксиметил) пиррольных соединений, отличающийся тем, что 1-Н-пиррольное соединение подвергают взаимодействию с ди-(алкокси)метаном, диметилформамидом и оксихлоридом фосфора в присутствии апротонного растворителя и осуществляют обработку полученной реакционной смеси третичным амином при температуре 0 - 150°C.

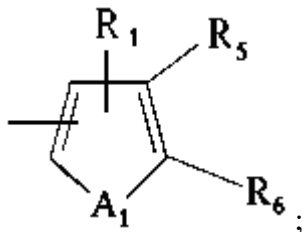
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что 1-Н-пиррольное соединение является соединением формулы I



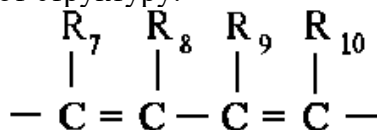
где W представляет CN, NO₂, S(O)_nCR или



X представляет водород, галоген, CN, NO₂, S(O)_mCR₃, C₁-C₄ - галоидалкил, Q или фенил, необязательно замещенный одним или более галогенами, NO₂, CN, C₁-C₄ алкильными, C₁-C₄ галоидалкильными, 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, R₆ каждый независимо представляет водород, галоген, NO₂, CHO, или R₅, R₆ могут быть взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, образуя кольцо, в котором R₅, R₆ представляют структуру:



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

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что W представляет CN или NO₂; X представляет галоген, C₁-C₄ галоидалкил или фенил, необязательно замещенный одним или более галогенами или C₁-C₄ галоидалкильными группами; Y представляет водород, галоген или - C₁-C₄ галоидалкил; Z представляет 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, ксилол или ацетонитрил.

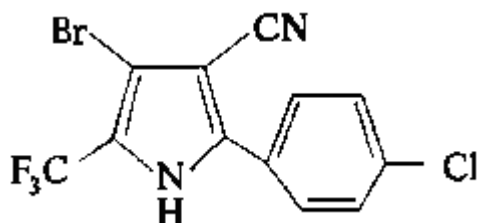
6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что третичным амином является три (C₁-C₆ алкил) амин.

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-(C₁-C₆ алкоксиметил)пиррол, а ди(алкокси)метаном является ди-(C₁-C₆ (алкокси) метан.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что ди-(C₁-C₆ алкокси) метаном является ди-(этокси)метан.

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



Составитель описания
Ответственный за выпуск

Журина Г.А.
Ногай С.А.

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