



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 878192

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 07.09.78 (21) 2663641/23-04

(23) Приоритет - (32) 08.09.77

(31) 831455 (33) США

(51) М. Кл.³

С 07 С 97/02

Опубликовано 30.10.81. Бюллетень № 40

(53) УДК 547.233.07
(088.8)

Дата опубликования описания 30.10.81

(72) Автор
изобретения

иностранец
Риаз Фазал Абдулла
(США)

(71) Заявитель

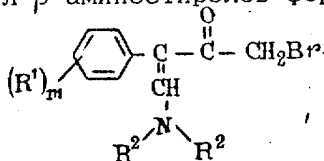
Иностранная фирма
"Эли Лилли энд Компани"
(США)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ α - (ЗАМЕЩЕННЫЙ
АЦЕТИЛ) - β -АМИНОСТИРОЛА

1

Изобретение относится к способу получения новых производных α -бром-ацетил- β -аминостирола, которые являются исходными продуктами для получения 3-фенил-5-замещенных 4(1H)-пиридонов, представляющих собой ценные гербициды.

Известен способ получения α -бром-ацетил- β -аминостиролов формулы



который заключается во взаимодействии бромида бром-ацетил- β -амино-стирола [1].

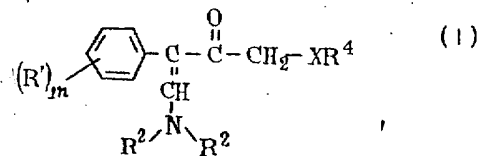
Указанные соединения являются исходными для получения целевых продуктов в предлагаемом способе.

Цель изобретения - расширение ассортимента полупродуктов для получения 3-фенил-5-замещенных-4(1H)-пиридонов, представляющих собой ценные гербициды.

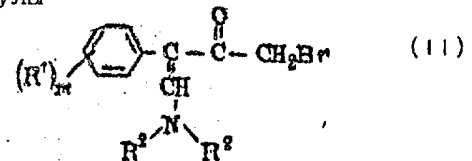
Предлагаемый способ основан на известной реакции нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода [2].

2

Способ получения α - (замещенный ацетил) - β -аминостирола общей формулы



10 где R^1 - галоид или трифторметил;
 R^2 - $C_1 - C_6$ - алкил;
 R^3 - $C_1 - C_6$ - алкил, $C_1 - C_6$ -алкил, замещенный галоидом, $C_1 - C_6$ -алкил, моно- или дзамещенный гидроксилем, CH_2R^4 ;
15 R^4 - $C_2 - C_5$ - алкил;
X - кислород или сера;
m - 0, 1 или 2,
заключается в том, что соединения
20 формулы



25 где R^1 , R^2 и m имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с соединением, формулы EXR^3 , где E -
30 калий, натрий, литий или медь; X и

Применяют указанные значения, в среде инертного органического растворителя.

Процесс проводят при 0°-100°С. В качестве растворителя предпочтительно использовать простые эфиры, такие как диэтиловый эфир и тетрагидрофуран. Могут быть также использованы низкие алканола.

Пример 1. К 10 мл безводного тетрагидрофурана при -20°С прибавляют 1,3 г этантиола и 13 мл 1,6 н. раствора *n*-бутиллития и смесь перемешивают в атмосфере азота в течение 15 мин. Раствору дают нагреться до комнатной температуры и прибавляют раствор 7,24 г α -бромацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирола в 10 мл тетрагидрофурана. Смесь перемешивают и нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение ночи. Тетрагидрофуран отпаривают для получения масла, которое растворяют в хлороформе и раствор промывают 1 н. соляной кислотой, 0,1 н. раствором гидрата окиси натрия и насыщенным раствором хлористого натрия. После удаления хлороформа остается масло, которое было идентифицировано, как α -(этилтиоацетил)- β -диэтиламино-3-трифторметилстирол, и по данным масс-спектрометрии молекулярный ион соответствовал 277.

Пример 2. α -(Трифторметилтиоацетил)- β -диэтиламино-3-трифторметилстирол.

Смесь из 7,28 α -бромацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирола и 5,64 г соли одновалентной меди и трифторметилмеркаптана в 100 мл безводного ацетонитрила перемешивают в течение ночи в атмосфере азота при 60-70°С. Смесь охлаждают, фильтруют и выпаривают в вакууме. Остаток растворяют в хлористом метиле, раствор фильтруют, промывают водой и сушат над сульфатом магния. После выпаривания хлористого метилена в вакууме получают масло - α -(трифторметилтиоацетил)- β -диэтиламино-3-трифторметилстирол, - которое используют без дополнительной очистки.

Пример 3. α -(трет.Бутилтиоацетил)- β -диэтиламино-4-хлор-3-трифторметилстирол.

К 4,6 мл трет.бутилмеркаптана в 250 мл метанола прибавляют при перемешивании 2,16 г метилата натрия. За 15 мин прибавляют раствор 16,0 г α -бром-ацетил-4-хлор- β -диэтиламино-3-трифторметилстирола в 50 мл метанола. После завершения прибавления смесь нагревают 6 ч при температуре кипения с обратным холодильником. Смеси дают охладиться и растворитель удаляют путем отпаривания. Остаток растворяют в 250 мл хлористого метилена и раствор промывают 1 н. соляной кислотой, 1 н. раствором гидрата оки-

си натрия и насыщенным раствором хлористого натрия. После этого раствор сушат над сульфатом магния, фильтруют и растворитель удаляют путем отпаривания. Темное масло, α -(трет.бутилтиоацетил)- β -диэтиламино-4-хлор-3-трифторметилстирол, используется без дополнительной очистки.

Пример 4. α -Метоксиацетил- β -диэтиламиностирол.

К 1,5 г α -бромацетил- β -диэтиламиностирола в 10 мл безводного метанола, перемешиваемому при 50°С, прибавляют по каплям раствор 0,26 г метилата натрия в 10 мл безводного метанола. Прибавление длится примерно 3 мин. После завершения прибавления смесь перемешивают при 70°С в течение 4 ч. Растворитель выпаривают и остаток растворяют в хлористом метиле и промывают 1 н. соляной кислотой, 1 н. раствором гидрата окиси натрия, насыщенным раствором хлористого натрия и после этого сушат. После выпаривания хлористого метилена получают маслянистый остаток, который идентифицирован как β -диэтиламино- α -метоксиацетилстирол.

Пример 5. α -(*n*-Пентилтиоацетил)- β -диэтиламино-3-трифторметилстирол.

К перемешиваемому раствору 2,6 мл 1-пентандиола в 50 мл безводного метанола прибавляют 1,08 метилата натрия и смесь перемешивают в течение 15 мин. К раствору прибавляют 7,24 г α -бромацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирола в 50 мл безводного метанола. Смесь нагревают в течение 4 ч при температуре кипения с обратным холодильником.

Пример 6. α -(симм.Бутилтиоацетил)- β -диэтиламино-3-трифторметилстирол.

К раствору 2,0 г 2-бутантиола в 25 мл безводного тетрагидрофурана прибавляют 8,0 мл 2,5 н. раствора *n*-бутиллития при 20°С. После прибавления возникает экзотермическая реакция и температура повышается. Через 5 мин прибавляют раствор 7,24 г α -бромацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирола в 15 мл безводного тетрагидрофурана и смесь нагревают в течение 16 ч при температуре кипения с обратным холодильником. Растворитель удаляют, остаток растворяют в хлороформе и раствор последовательно промывают 1 н. соляной кислотой, 1 н. раствором гидрата окиси натрия и водой. После сушки растворитель удаляют.

Пример 7. α -(Металлилтиоацетил)- β -диэтиламино-3-трифторметилстирол.

12,0 г 2-бромацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирола вводят в реакцию с натриевой солью, полученной из 1,9 г метилата натрия и 2,9 г

металлимеркаптана, в метаноле при температуре кипения с обратным холодильником в течение 16 ч для получения α -(металлилтиоацетил)- β -диэтиламино-3-трифторметилстирола, основные пики которого в спектре ядерного магнитного резонанса находятся при 7,43; 6,83; 4,80 и 3,45-3,28 ч. на 10^6 .

Пример 8. α -(-2-Окси-1-пропилтио)-ацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирол.

12 г α -бромацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирола вводят в реакцию с натриевой солью, полученной из 3,05 г 1-меркапто-2-пропанола и 1,9 г метилата натрия в метаноле при температуре кипения с обратным холодильником в течение ночи. Продукт идентифицирован как α -(2-окси-1-пропилтио)-ацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирол.

Пример 9. α -(1,1-Диметилпропилтио)-ацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирол.

7,24 г α -бромацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирола вводят в реакцию с натриевой солью, полученной из 2,6 мл 2-метил-2-бутантиола и 1,08 г метилата натрия в метаноле при нагревании при температуре кипения с обратным холодильником в течение 4 ч. Продукт идентифицирован как α -(1,1-диметилпропилтио)-ацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирол.

Пример 10. α -(2-Оксиэтилтио)-ацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирол.

24 г α -бромацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирола вводят в реакцию с солью, образовавшейся при реакции между 5,2 г 2-меркаптоэтанола и 3,5 г метилата натрия в метаноле. Продукт идентифицирован как α -(2-оксиэтилтио)-ацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирол, основные пики которого в спектре ядерного магнитного резонанса находятся при 7,73; 7,47; 3,45-2,60; 3,72; 3,13 и 1,00 ч. на 10^6 .

Пример 11. α -(3-Метил-2-бутилтио)-ацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирол.

7,24 г α -бромацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирола вводят в реакцию с натриевой солью, полученной из 2,6 мл 3-метил-2-бутилмеркаптана и метилатом натрия в метаноле при температуре кипения с обратным холодильником для получения α -(3-метил-2-бутилтио)-ацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирола.

Пример 12. α -Аллилтиоацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирол.

7,24 г α -бромацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирола вводят в реакцию с натриевой солью, образовавшейся из 2,5 г аллилмеркаптана и

1,08 г метилата натрия в метаноле при температуре кипения с обратным холодильником в течение 14 ч. Продукт идентифицирован как α -аллилтиоацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирол, молекулярный ион которого при масс-спектрометрии соответствовал 325.

Пример 13. α -Аллилтио- β -диэтиламиностирол.

21,0 г α -бромацетил- β -диэтиламиностирола вводят в реакцию с натриевой солью, образовавшейся при реакции между 8,0 г 70%-ного аллилмеркаптана и 3,8 г метилата натрия в 200 мл метанола при температуре кипения с обратным холодильником в течение 20 ч. Продукт идентифицирован как α -аллилтио- β -диэтиламиностирол, который был идентифицирован по спектру ядерного магнитного резонанса с преобладающими пиками при 7,63; 7,22; 5,2-4,75; 3,3-2,8 и 0,95 ч. на 10^6 .

Пример 14. α -Изопропилтиоацетил- β -диэтиламино-4-хлор-3-трифторметилстирол.

7,95 г α -бромацетил- β -диэтиламино-4-хлор-3-трифторметилстирола вводят в реакцию с солью, образовавшейся из 2,0 г 2-пропантиола и 8 мл 2,5 н. раствора n -бутиллития в тетрагидрофуране при температуре кипения с обратным холодильником в течение 18 ч. Продукт идентифицирован как α -изопропилтиоацетил- β -диэтиламино-4-хлор-3-трифторметилстирол по спектру ядерного магнитного резонанса, который показал преимущественные пики при 7,70; 7,63-7,50; 3,4-2,8 и 1,55-0,9 ч. на 10^6 .

Пример 15. α - n -Пропилтиоацетил- β -диэтиламино-4-хлор-3-трифторметилстирол.

7,95 г α -бромацетил- β -диэтиламино-4-хлор-3-трифторметилстирола вводят в реакцию с солью, образовавшейся при взаимодействии 2,0 г n -пропантиола и 8 мл 2,5 н. раствора n -бутиллития в тетрагидрофуране при температуре кипения с обратным холодильником в течение 24 ч для получения α - n -пропилтиоацетил- β -диэтиламино-4-хлор-3-трифторметилстирола, который идентифицирован по спектру ядерного магнитного резонанса, показавшего преимущественно пики при 7,73; 7,7-7,4; 3,3-2,4 и 1,95-0,85 ч. на 10^6 .

Пример 16. α -Изобутилтиоацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирол.

7,24 г α -бромацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирола вводят в реакцию с солью, образовавшейся при взаимодействии 2,0 г 2-метил-1-пропантиола и 8,0 мл 2,5 н. раствора n -бутиллития в тетрагидрофуране при температуре кипения с обратным холодильником в течение 16 ч.

Пример 17. α -(трет.Бутилтиоацетил)- β -диэтиламино-3-трифторметилстирол.

7,24 г α -бромацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирола вводят в реакцию с солью, образовавшейся при взаимодействии 2,0 г 2-метил-2-пропантиола и 8 мл 2,5 н. раствора *n*-бутиллития в тетрагидрофуране при температуре кипения с обратным холодильником в течение 14,5 ч. Продукт идентифицирован как 2-(трет.бутилтиоацетил)- β -диэтиламино-3-трифторметилстирол по спектру ядерного магнитного резонанса, показавшему характерные пики при 7,77; 7,65-7,50; 3,22; 3,00; 1,2 и 1,0 ч. на 10^6 .

Пример 18. α -Этилтиоацетил- β -диэтиламино-4-хлор-3-трифторметилстирол.

7,95 г α -бромацетил- β -диэтиламино-4-хлор-3-трифторметилстирола вводят в реакцию с солью, образовавшейся при взаимодействии 1,5 г этантиола и 8,8 мл 2,5 н. раствора *n*-бутиллития в тетрагидрофуране при температуре кипения с обратным холодильником в течение 16 ч. Продукт идентифицирован как α -этилтиоацетил- β -диэтиламино-4-хлор-3-трифторметилстирол по спектру ядерного магнитного резонанса, показавшему характерные пики при 7,73; 7,65-7,40; 3,4-2,35 и 1,45-0,9 ч. на 10^6 .

Пример 19. α -(2,3-диокси-1-пропилтио)-ацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирол.

7,24 г α -бромацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирола вводят в реакцию с солью, образовавшейся при взаимодействии 2,6 г 2,3-диокси-1-пропантиола и метилатом натрия в метаноле при температуре кипения с обратным холодильником для получения α -(2,3-диокси-1-пропилтио)-ацетил- β -диэтил-амино-3-трифторметилстирола.

Пример 20. α -Метилтиоацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирол.

7,4 г α -бромацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирола вводят в реакцию с солью, образовавшейся при взаимодействии 13 мл 1,6 н. раствора *n*-бутиллития и избытком метантиола в газообразном состоянии, в среде тетрагидрофурана при температуре кипения с обратным холодильником в течение 26 ч. Продукт идентифицирован по спектру ядерного магнитного резонанса с характерными пиками при 7,70; 7,47; 3,2-2,7; 2,07 и 0,97 ч. на 10^6 .

Пример 21. α -*n*-Пропилтиоацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирол.

7,24 г α -бромацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирола вводят в реакцию с солью, образовавшейся при взаимодействии 1,6 г 1-пропантиола и 13 мл 1,6 н. раствора *n*-бутиллития

в тетрагидрофуране при температуре кипения с обратным холодильником в течение 16 ч. Продукт идентифицирован как α -*n*-пропилтиоацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирол по спектру ядерного магнитного резонанса, показавшему характерные пики при 7,72; 7,48; 3,3-2,35 и 1,75-0,8 ч. на 10^6 .

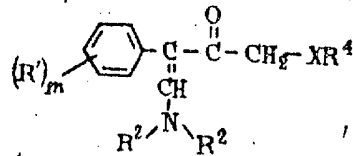
Пример 22. α -Изопропилтиоацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирол.

7,24 г α -бромацетил- β -диметиламино-3-трифторметилстирола вводят в реакцию с солью, образовавшейся при взаимодействии между 1,6 г 2-пропантиола и 8,8 мл 2,5 н. раствора *n*-бутиллития в тетрагидрофуране при температуре кипения с обратным холодильником в течение 16 ч. Спектр ядерного магнитного резонанса продукта (α -изопропилтиоацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирола) показывает характерные пики при 7,75; 7,6-7,3; 3,2-2,75 и 1,35-0,9 ч. на 10^6 .

Пример 23. α -*n*-бутилтиоацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирол.

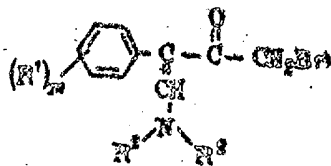
7,24 г α -бромацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстирола вводят в реакцию с солью, образовавшейся при взаимодействии между 2,0 г 1-бутантиола и 13 мл 1,6 н. раствора *n*-бутиллития в тетрагидрофуране при температуре кипения с обратным холодильником в течение 16 ч. Продукт идентифицирован по спектру ядерного магнитного резонанса, показавшему характерные пики при 7,71; 7,46; 3,03; 3,45-2,40 и 1,75-0,8 ч. на 10^6 и оказался α -*n*-бутилтиоацетил- β -диэтиламино-3-трифторметилстиролом.

Формула изобретения
Способ получения α -(замещенный ацетил)- β -аминостирола общей формулы



где R^1 - галоид или трифторметил;
 R^2 - $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - алкил;
 R^3 - $\text{C}_1 - \text{C}_6$ - алкил, $\text{C}_1 - \text{C}_6$ - алкил, замещенный галоидом, $\text{C}_1 - \text{C}_6$ - алкил, моно- или дизамещенный гидроксидом, CH_2R^4 ;
 R^4 - $\text{C}_2 - \text{C}_5$ - алкенил;
 X - кислород или сера;
 m - 0, 1 или 2,

отличающийся тем, что соединения общей формулы



где R^1 , R^2 и m имеют указанные значения, подвергаются взаимодействию с соединением общей формулы

EXR^3 .

где E - калий, натрий, литий или медь; X и R^3 имеют указанные значения, в среде инертного органического растворителя.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

1. Garcta E.E., Fryer R.I. A new synthesis of *o*-nitrobenzolketones. "Heterocyclic Chem". 1974, 11, 219.
2. Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии. М., "Химия", 1973, с. 92.

Редактор С.Юско Составитель Л.Иоффе Корректор М.Коста
 Техред М.Рейвес

Заказ 9660/87 Тираж 446 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
 по делам изобретений и открытий
 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

филиал ИПП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4