



(19) **UA** (11) **45 301** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **A 01N 55/02 A, A 01N 43/40 B**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 93004658, 25.03.1993

(24) Дата начала действия патента: 15.04.2002

(30) Приоритет: 18.10.1991 US 07/780683
02.10.1992 US 07/951997

(46) Дата публикации: 15.04.2002

(72) Изобретатель:

Филлион Деннис Пол, US,
Бракколино Диен Сузен, US,
Грането Мазю Джеймс, US,
Филлипс Уэнделл Гери, US,
Сант Керей Алан, US,
Валькер Дениэл Марк, US,
Вонг Сай Чи, US

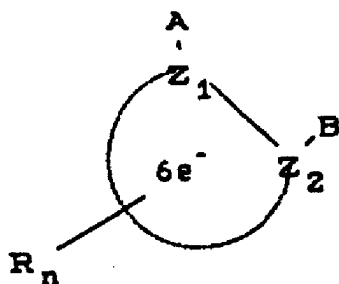
(73) Патентовладелец:

МОНСАНТО КОМПАНИ, US

(54) СПОСОБ КОНТРОЛЯ БОЛЕЗНИ РАСТЕНИЙ, ВЫЗВАННОЙ РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ
SAEUMANNOMYCES sp., ФУНГИЦИДНАЯ КОМПОЗИЦИЯ И СОЕДИНЕНИЕ, КОТОРЫЕ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ В
ДАННОМ СПОСОБЕ

(57) Реферат:

Способ контроля гнили корней
офиоблезненной у растений путем обработки
предпочтительно семян перед посевом
фунгицидом формулы



в которой Z_1 или Z_2 означают C или N и
являются частью ароматического кольца,
выбранного из бензола, пиридина, тиафена,
фурана, пиррола, пиразола, тиазола и изотиазола;

A выбрано из $-C(X)-$ амина, $-C(O)SR_3$,
 $-NH-C(X)R_4$ и $-C(=NP_3)-XR_7$;

B означает $-W_m-O(R_2)_3$ или выбрано из
о-толила, 1-нафтила, 2-нафтила и 9-фенантрила,
которые могут быть замещены атомом галогена
или R_4 ;

Q означает C, Si, Ge или Sn;

W означает $-C(R_3)_pH_{(2-p)}^-$, или, в том случае,
если Q означает C,

W выбрано из $-C(R_3)_pH_{(2-p)}^-$, $-N(R_3)_mH_{(1-m)}^-$,
 $S(O)_p^-$ и $-C^-$;

X означает O или S;

n равно 0, 1, 2 или 3;

m равно 0 или 1;

p равно 0, 1 или 2;

каждый из R независимо друг от друга выбран
из

а) атома галогена, формила, циано-, amino-,
нитро-, тиоцианатной, изотиоцианатной,
триметилсилильной и окси-групп;

в) C_1 - C_4 -алкила, алкенила, алкинила,
 C_3 - C_6 -циклоалкила и циклоалкенила, которые
могут быть замещены атомом галогена, окси-, тиа-,
амино-, нитро-, циано-группами, формилом,
фенилом, C_1 - C_4 -алкокси-группой,
алкилкарбонилом, алкилтио-, алкиламино-,
диалкиламино-группами, алкоксикарбонилом,
(алкилтио)карбонилом, алкиламинокарбонилом,
алкилсульфинилом или алкилсульфонилом;

с) фенила, фурила, тиенила, пиррола, которые
могут быть замещены атомом галогена,
формилом, циано-, amino-, нитро-группами,
 C_1 - C_4 -алкилом, алкенилом, алкинилом, алкокси-,
алкилтио-, алкиламино-, диалкиламино-группами,
галоидалкилом и галоидалкенилом;

д) C_1 - C_4 -, алкокси-, алкенокси-, алкинокси-,
 C_3 - C_6 -циклоалкилокси-, циклоалкенилокси-,
алкилтио-, алкилсульфинильной,
алкилсульфонильной, алкиламино-,
диалкиламино-, алкилкарбониламино-группы,
аминокарбонила, алкиламинокарбонила,
диалкиламинокарбонила, алкилкарбонила,
алкилкарбонилокси-групп, алкоксикарбонила,

(алкилтио)карбонила, фенилкарбониламино-, фениламино-групп, которые могут быть замещены атомом галогена, причем два R вместе могут образовывать конденсированное кольцо;

каждый из R₂ независимо друг от друга выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила и фенила, которые могут быть замещены R₄ или атомом галогена; причем в том случае, если Q означает C, R₂ может быть также выбран из атома галогена, алкокси-, алкилтио-, алкиламино-, и диалкиламино-групп; причем два R₂ вместе с Q могут образовывать цикло-группу;

R₃ означает C₁-C₄-алкил;

R₄ означает C₁-C₄-алкил, галоидалкил,

алкокси-, алкилтио-, алкиламино- или диалкиламино-группу, а

R₇ означает C₁-C₄-алкил, галоидалкил или фенил, которые могут быть замещены атомом галогена, нитро-группой или R₄,

или его приемлемой с агрономической точки зрения солью.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2002, N 4, 15.04.2002. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **45 301** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 01N 55/02 A, A 01N 43/40 B**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 93004658, 25.03.1993

(24) Effective date for property rights: 15.04.2002

(30) Priority: 18.10.1991 US 07/780683
02.10.1992 US 07/951997

(46) Publication date: 15.04.2002

(72) Inventor:

Fillion Dennis Pol, US,
Brakkolino Dien Susan, US,
Graneto Mazu James, US,
Phillips Wendell Gerry, US,
Sant Karey Alan, US,
Walker Daniel Mark, US,
Vong Sai Chi, US

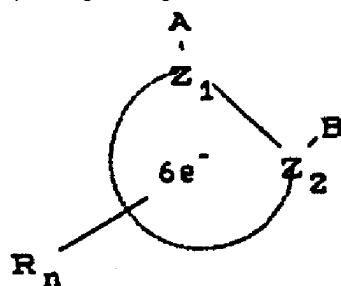
(73) Proprietor:

MONSANTO COMPANY, US

(54) **METHOD FOR CONTROLLING PLANT DISEASE, CAUSED BY DIFFERENT KINDS OF CAEUMANNOMYCES sp., FUNGICIDE COMPOSITION AND COMBINATION, WHICH IS USED IN PROPOSED METHOD**

(57) Abstract:

A method of controlling Take-all disease of plants by applying, preferably to the seed prior to planting, a fungicide of the formula



wherein Z^A and Z^B are C or N and are part of an aromatic ring selected from benzene, pyridine, thiophene,

furan, pyrrole, pyrazole, thiazole, and isothiazole;

A is selected from -C(X)-amine, -C(O)-SR^A, -NH-C(X)R₄, and -C ("MP₃)-XP₇;

B is -W_m-Q(R₂)₃ or selected from o-tolyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, and 9-phenanthryl, each optionally substituted with halogen or R₄;

Q is C, Si, Ge, or Sn;

W is -C (P₃) pH₂p~; or when Q is C, W is selected from -C (P₃) pH (2_p-, -N(R₃)_mH(i₋^A)-S(O)p-, and -O-;

X is O or S;

η is 0, 1, 2, or 3;

m is 0 or 1;

p is O, 1, or 2;

each R is independently selected from

a) halo, formyl, cyano, amino, nitro, thiocyanato, isothiocyanato, trimethylsilyl, and hydroxy;

b) C₁-C₄ alkyl, alkenyl, alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, and cycloalkenyl, each optionally substituted with halo, hydroxy, thio, amino, nitro, cyano, formyl, phenyl, C₁-C₄ alkoxy, alkylcarbonyl, alkylthio, alkylamino, dialkylamino, alkoxy carbonyl, (alkylthio)carbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylsulfinyl, or alkylsulfonyl;

c) phenyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, each optionally substituted with halo, formyl, cyano, amino, nitro, C₁-C₄ alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylthio, alkylamino, dialkylamino, haloalkyl, and haloalkenyl;

d) C₁-C₄ alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, C₃-C₆ cycloalkyloxy, cycloalkenyloxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylamino, dialkylamino, alkylcarbonylamino, aminocarbonyl, alkylaroinocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonyloxy, alkoxy carbonyl, (alkylthio)carbonyl, phenylcarbonylaroino, phenylamino, each optionally substituted with halo;

wherein two R groups may be combined to form a fused ring;

each R^A is independently selected from alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl and phenyl, each optionally substituted with P_d or halogen;

and wherein, when Q is C, R^A may also be selected from halo, alkoxy, alkylthio, alkylamino, and dialkylamino;

wherein two R⁶ groups may be combined to form a cyclo group with Q;

P3 is C1-C4 alkyl;

R4 is C1-C4 alkyl, haloalkyl, alkoxy, alkylthio, alkylaryloxy, or dialkylamino; and

R7 is C1-C4 alkyl, haloalkyl, or phenyl, optionally substituted with halo, nitro, or R4;

or an agronomic salt thereof.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2002, N 4, 15.04.2002. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 4 5 3 0 1 C 2

U A 4 5 3 0 1 C 2



(19) **UA** (11) **45 301** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **A 01N 55/02 A, A 01N 43/40 B**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
93004658, 25.03.1993

(24) Дата набуття чинності: 15.04.2002

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 18.10.1991 US 07/780683
02.10.1992 US 07/951997

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.04.2002

(72) Винахідник(и):

Філліон Денніс Пол , US,
Бракколіно Діен Сузен , US,
Грането Мазю Джеймс , US,
Філліпс Уенделл Гері , US,
Сант Керей Алан Фан , US,
Валькер Деніел Марк , US,
Вонг Сай Чі , US

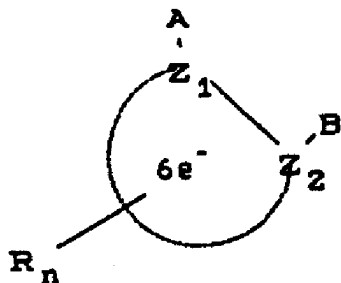
(73) Власник(и):

МОНСАНТО КОМПАНІ, US

(54) СПОСІБ КОНТРОЛЮ ХВОРОБИ РОСЛИН, ЯКА ВИКЛИКАЄТЬСЯ РІЗНИМИ ВИДАМИ
SAEUMANNOMYCES sp., ФУНГІЦИДНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОЛУКА, ЩО ВИКОРИСТОВУЄТЬСЯ У
ЗГАДАНОМУ СПОСОБІ

(57) Реферат:

Спосіб контролю гнилі коренів офіохворобної у рослин шляхом обробки переважно насіння перед посівом фунгіцидом формули



В якій Z_1 або Z_2 означають С або N та є частиною ароматичного кільця, обраного із бензолу, пірідину, тіофену, фурану, піролу, піразолу, тiazолу та ізотiazолу;

A вибрано із - C(X) -аміну, - C(O)SR₃, -NH-C(X)R₄ та -C(=NP₃)-XR₇;

В значить -W_m-O(R₂)₃ або вибрано з О-толїлу, 1-нафтілу та 9-фенатрілу, які можуть бути заміщені атомом галогену або R₄;

Q означає C, Si, Ge або Sn;

W означає -C(R₃)_pH_(2-p)-, або, у тому випадку, якщо Q означає С?

W вибрано з -C(R₃)_pH_(2-p)-, -N(R₃)_mH_(1-m)-, S(O)_p- та -C-;

X означає О або S;

N дорівнює 0, 1, 2 або 3;

M дорівнює 0 або 1;

P дорівнює 0, 1 або 2;

Кожне з R незалежно одне від одного вибрано з

A) атому галогена, формїла, ціано-, аміно-, нітро-, тіоціанатної, ізотіонатної, триметїлсілільної та оксі-груп;

B) C₁ - C₄ -алкілу, алкінілу, C₃ -C₆ -циклоалкілу та циклоалкінілу, які можуть бути заміщені атомом галогену, оксі-, тіо-, аміно-, нітро-, ціано-групами, формїлом, фенїлом, C₁-C₄-алкоксї-групою, (алкілтіо) карбонїлом, алкіламінокарбонїлом, алкілсульфїнілом або алкілсульфонїлом;

C) фенїлу, фурїлу, тієнілу, пірролу, які можуть бути заміщені атомом галогену, формїлом, ціано-, аміно-, нітро- групами C₁ - C₄ -алкілом, алкенїлом, алкінілом, алкоксї-, алкілтіо-, алкіламіно-, діалкіламіно-групами, галоїдалкілом та галоїдалкелїном,

d) C₁ -C₄ -, алкоксї-, алкєнооксі-, алкінооксі-, C₃ - C₆ -циклоалкілоксї-, циклоалкенїлоксї-, алкілтіо-, алкілсульфїнільної, алкілсульфонїльної, алкіламіно-, діалкіламіно-, алкілкарбонїламіно-групи, амінокарбонїлу, алкіламінокарбонїлу, діалкіламінокарбонїлу, алкілкарбонїлу, алкілкарбонїлоксї-груп, алкоксїкарбонїлу, (алкілтіо)карбонїлу, фенїлкабонїламіно-, фенїламіно-груп, які можуть бути заміщені атомом галогену, причому два R разом можуть створювати конденсованє кільцє; кожний з R₂ незалежно одне від одного обранї з алкілу, алкенїлу, циклоалкілу, циклоалкенїлу та фенїлу, які можуть бути заміщені R₄ або атомом галогену; причому у тому випадку, якщо Q означає

C, R₂ також може бути обране з атому галогену, алкокси-, алкілтіо-, алкіламіно-, та діалкіламіно-груп; причому два R₂ разом з Q можуть створювати цикло-групу;

R₃ означає C₁ - C₄ –алкіл;

R₄ означає C₁- C₄ –алкіл, галоїдалкіл,

алкокси-, алкілтіо-, алкіламіно- або діалкіламіно-групу, а R₇ означає C₁-C₄-алкіл, галоїдалкіл або феніл, які можуть бути заміщені атомом галогену, нітрогрупою або R₄,

або його його прийнятною з агрономічної точки зору сіллю.

U A 4 5 3 0 1 C 2

U A 4 5 3 0 1 C 2

Опис винаходу

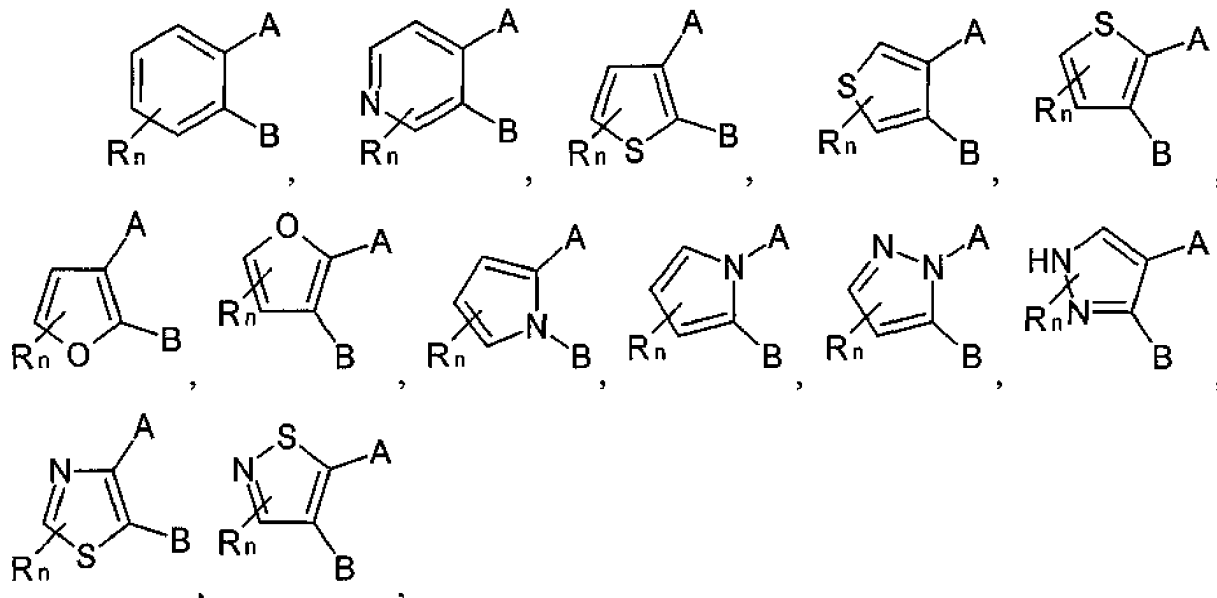
Настоящее изобретение относится к способу контроля гнили корней офиоболезненной растений, в частности зерновых, с помощью некоторых замещенных арильных соединений, часть из которых являются новыми, и фунгицидной композиции, что используется в данном способе.

Гниль корней офиоболезненная представляет собой серьезную проблему при производстве зерновых, в частности пшеницы и ячменя. Она вызывается живущими в почве грибами *Gaeumannomyces graminis* (Gg). Этот грибок заражает корни растений, вызывая гниль черную. В результате развития этого грибка в корнях и нижних стеблях растение лишается возможности получать достаточное количество влаги и/или питательных веществ из почвы, следствием чего является слабая мощность растения и, при тяжелом поражении, образование "серебристых метелок", бессемянных или содержащих небольшое количество сморщенных семян. В результате резко снижается урожайность. Различные виды *Gaeumannomyces* заражают и другие виды зерновых культур, например, рис и овес, а также дерн.

До настоящего времени основным средством для предупреждения потерь урожая вследствие заражения почвы Gg была замена одной культуры на другую, стойкую к Gg. Однако на площадях, где основными культурами являются зерновые, ротация является нежелательной практикой и возникает настоятельная необходимость в эффективных контролирующих агентах.

Задачей настоящего изобретения является создание эффективного способа контроля гнили корней офиоболезненной у растений. Задачей изобретения, кроме того, является получение соединений, с помощью которых можно было бы контролировать рост Gg в почве и тем самым снизить потери урожая. Задачей изобретения является создание фунгицидных композиций, которые можно использовать для контроля гнили корней офиоболезненной.

Предметом данного изобретения является способ контроля болезни растений, вызываемой *Gaeumannomyces graminis* sp., включающий обработку локуса растений фунгицидом, отличающийся тем, что в качестве фунгицида используют фунгицидно эффективное количество соединения, выбранного из группы, включающей:



где A выбрано из -C(X)-амина, -C(O)-SR₃, -NH-C(X)R₄ и -C(=NR₃)-XR₇;

В означает -W_m-Q(R₂)₃ или выбрано из о-толила, 1-нафтила, 2-нафтила и 9-фенантрила, которые могут быть замещены атомом галогена или R₄;

Q означает C, Si, Ge или Sn;

W означает -C(K₃)_pH(2-p) или, в том случае, если Q означает C, W выбрано из -C(K₃)_pH(2-p)-,

-N(R₃)_mH(1-m)-, -S(O)_p-H-O-;

X означает O или S

η равно 0, 1, 2 или 3;

m равно 0 или 1;

p равно 0, 1 или 2;

каждый из R независимо друг от друга выбран из

а) атома галогена, формила, циано-, amino-, нитро-, тиоцианатной, изотиоцианатной, триметилсилильной и гидроксильной групп;

б) C₁-C₄-алкила, алкенила, алкинила, C₃-C₆-циклоалкила и циклоалкенила, каждый из которых может быть замещен атомом галогена, окси-, тио-, amino-, нитро-, циано- группами, формилом, фенилом, C₁-C₄-алкокси- группой, алкилкарбонилем, алкилтио-, алкиламино-, диалкиламино- группами, алкоксикарбонилем, (алкилтио)карбонилем, алкиламинокарбонилем, диалкиламинокарбонилем, алкилсульфинилем или алкилсульфонилом;

с) фенила, фурила, тиснила, пирролила, которые могут быть замещены атомом галогена, формилом, циано-,

амино-, нитро-группами, C₁-C₄-алкилом, алкенилом, алкинилом,

алкокси-, алкилтио-, алкиламино-, диалкиламино-группами, галоидалкилом и галогеналкилом;

d) C₁-C₄-алкокси-, алкенокси-, алкиноокси-, C₃-C₆-циклоалкилокси-, циклоалкенилокси-, алкилтио-, алкилсульфинильной, алкилсульфонильной, алкиламино-, диалкиламино-, алкилкарбониламино-групп, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, диалкиламинокарбонила, алкилкарбонила, алкилкарбонилосигруппы, алкоксикарбонила, (алкилтио)карбонила, фенилкарбониламино- и фениламино-групп, которые могут быть замещены галогеном;

причем две группы R могут образовывать вместе конденсированное кольцо;

каждый из R₂ независимо друг от друга выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила и фенила, которые могут быть замещены R₄ или галогеном, причем в том случае, если Q означает C, R₂ может быть также выбран из атома галогена, алкокси-, алкилтио-, алкиламино- и диалкиламино-групп;

причем две группы R₂ вместе с Q могут образовывать циклическую группу;

R₃ означает C₁-C₄-алкил;

R₄ означает C₁-C₄-алкил, галоидалкил, алкокси-, алкилтио-, алкиламино- или диалкиламино-группу, а

R₇ означает C₁-C₄-алкил, галоидалкил или фенил, который может быть замещен галогеном, нитрогруппой или

или его приемлемой с агрономической точки зрения солью.

Под термином "амин" в обозначении -C(X)-амин подразумевается незамещенные, одно- или двузамещенные аминные радикалы, включая содержащие атом азота гетероциклы. Примерами заместителей таких аминных радикалов являются (однако этими примерами перечень возможных заместителей не ограничивается) оксигруппа, алкил, алкенил или алкинил, которые могут быть прямые, разветвленные или циклические; алкоксиалкил, галоидалкил, оксиалкил, алкилтиогруппа, алкилтиоалкил, алкилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, цианоалкил, моно- или диалкиламиногруппы, фенил, фенилалкил или фенилалкенил, каждый из которых может быть замещен одним или более (C₁-C₆) алкилами, алкоксигруппами, галоидалкилами, (C₃-C₆) циклоалкилами, атомами галогена или нитрогруппами. Примерами таких гетероциклов, содержащих атомы азота, связанных атомом азота с -C(X)-, являются (однако этими примерами перечень возможных гетероциклов не ограничивается) морфолин, пиперазин, пиперидин, пиррол, пирролидин, имидазол и триазол, каждый из которых может быть замещен одним или более (C₁-C₆) алкилами.

Примерами конкретных аминных радикалов, являются (однако этими примерами перечень возможных аминных радикалов не ограничивается) этиламино, метиламино, пропиламино, 2-метилэтиламино, 1-пропениламино, 2-пропениламино, 2-метил-2-пропениламино, 2-прогашиламино, бутиламино, 1,1-диметил-2-пропениламино, диэтиламино, диметиламино, N-(метил)этиламино, N-(метил)-1,1- (диметил)этиламино, 2-оксиэтиламино, 1-метилпропиламино, хлорметиламино, 2-хлорэтиламино, 2-бромэтиламино, 3-хлорпропиламино, 2,2,2-трифторэтиламино, цианометиламино, метилтиометиламино, (метилсульфонил)оксиэтиламино, 2-этоксизэтиламино, 2-метоксиэтиламино, N-(этил)-2-этоксизэтиламино, 1-метокси-2,2-диметилпропиламино, циклопропиламино, циклобутиламино, циклопентиламино, циклогексиламино, метоксиметиламино, N-(метоксиметил)этиламино, N-(1-метилэтил)пропиламино, 1-метилгептиламино, K(этил)-1-метилгептиламино, 6,6-диметил-2-гептен-4-иламино, 1,1-диметил-2-пропиламиногруппы. Другими примерами радикалов являются бензиламино, этилбензиламино, 3-метоксибензиламино, 3-(трифторметил)-бензиламино, N-метил-3-трифторметилбензиламино, 3,4,5-триметоксибензиламино, 1,3-бензодиоксол-5-илметиламино, фениламино, 3-(1-метилэтил)фениламино, этоксифениламино, циклопентилфениламино, метоксифениламино, нитрофенилметиламино, 1-фенилэтиламино, N-метил-3-фенил-2-пропениламино, бензотриазол-5-илфенилметил, 2-пиридинилметиламино, N-этил-2-пиридинилметилэтиламино, 2-тиенилметиламино и фурилметиламиногруппы. Другими примерами аминных радикалов являются метилгидразидо, диметилгидразидо, N-этиланилиновая и 2-метиланилиновая группы. Указанные амины могут быть также замещены диэтил-N-этилфосфорамидной кислотой, трет-бутоксикарбонилем, метоксикарбонилем, этоксикарбонилем, пропоксикарбонилем и т.п. Из перечисленных аминных радикалов предпочтительным является этиламиногруппа.

Примерами В являются (однако этими примерами перечень возможных значений В не ограничивается) триметилсил, этилдиметилсил, диэтилметилсил, триэтилсил, диметилпропилсил, диметилпропилсил, диметил-1-метилэтилсил, трипропилсил, бутилдиметилсил, пентилдиметилсил, гексилдиметилсил, циклопропилдиметилсил, циклобутилдиметилсил, циклопентилдиметилсил, циклогексилдиметилсил, диметилэтилсил, диметилпропилсил, хлорметилдиметилсил, 2-хлорэтилдиметилсил, бромэтилдиметилсил, бициклогептилдиметилсил, диметилфенилсил, диметил-2-метилфенилсил, диметил-2-фторфенилсил и др. сильильные группы формулы Si(R₂)₃, любые сильильные группы связанные с центральным ядром метиленовой группой, а также любые из перечисленных групп, в которых атом кремния замещен атомом германия или олова.

Предпочтительным из приведенных значений В является триметилсил. Другими примерами В являются 1,1-диметилэтил, 1,1-диметилпропил, 1,1-диметилбутил, 1,1-диметилпентил, 1-этил-2-метилбутил, 2,2-диметилпропил, 2,2-диметилбутил, 1-метил-1-этилпропил, 1,1-диэтилпропил, 1,1,2-триметилпропил, 1,1,2-триметилбутил, 1,1,2,2-тетраметилпропил, 1,1-диметил-2-пропил, 1,1-диметил-2-пропил, 1,1,2-триметил-2-пропил, 1,1-диметил-2-бетунил, 1,1-диметил-2-пропил, 1,1-диметил-2-бутил, 1-циклопропил-2-метилэтил, 1-циклопропил-2-метилэтил, 1-циклобутил-1-метилэтил, 1-циклопентил-1-метилэтил, 1-(1-циклопентил)-1-метилэтил, 1-циклогексил-1-метилэтил, 1-(1-циклогексил)-1-метилэтил, 1-метилфенилэтил, 1-диметил-2-хлорэтил,

1,1-диметил-3-хлорпропил, 1,1-диметил-2-метоксиэтил. 1,1-диметил-2-метиламиноэтил, 1,1-диметил-2-диметиламиноэтил, 1,1-диметил-3-хлор-2-пропенил, 1-метил-1-метоксиэтил, 1-метил-1-метилтиоэтил, 1-метил-1-метиламиноэтил, 1-метил-1-диметиламиноэтил, 1-хлор-1-метилэтил, 1-бром-1-метилэтил, 1-иод-1-метилэтил. Из перечисленных значений В предпочтительным является 1,1-диметилэтил.

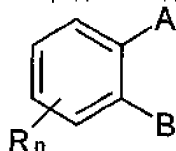
Другими примерами В являются 1,1-диметилэтиламино, 1,1-диметилпропиламино, 1,1-диметилбутиламино, 2,2-диметилпропиламино, 2,2-диметилбутиламино, 1-метил-1-этилпропиламино, 1,1-диэтилпропиламино, 1,1,2-триметилпропиламино, 1,1,2-триметилбутиламино, 1,1,2,2-тетраметилпропиламино, 1,1-диметил-2-пропениламино, 1,1,2-триметил-2пропениламино, 1,1-диметил-2бутениламино, 1,1-диметил-2пропиналамино, 1,1-диметил-2-бутиниламино, 1-циклопропил-1-метилэтиламино, 1-циклобутил-1-метилэтиламино, 1-циклопентил-1-метилэтиламино, 1-(1-циклопентенил)-1-метилэтиламино, 1-циклогексил-1-метилэтиламино, 1-(1-циклогексенил)-1-метилэтиламино, 1-метил-1-фенилэтиламино, 1,1-диметил-2-хлорэтиламино, 1,1-диметил-3-хлорпропиламино, 1,1-диметил-2-метоксиэтиламино, 1,1-диметил-2-(метиламино)этиламино, 1,1-диметил-2-(диметиламино)этиламино и 1,1-диметил-3-хлор-2-пропениламиногруппы. Каждая из перечисленных групп может иметь метил в качестве заместителя у атома азота, как например, N-метил-1,1-диметилэтиламино и N-метил-1,1-диметилпропиламиногруппы. Из перечисленных групп в значении В предпочтительными являются 1,1-диметилэтиламино и N-метил-1,1-диметилэтиламиногруппы.

Другими примерами В являются 1,1-диметилэтоксид, 1,1-диметилпропоксид, 1,1-диметилбутоксид, 1,1-диметилпентоксид, 1-этил-1-метилбутоксид, 2,2-диметилпропоксид, 2,2-диметилбутоксид, 1-метил-1-этилпропоксид, 1,1-диэтилпропоксид, 1,1,2-триметилпропоксид, 1,1,2,2-тетраметилпропоксид, 1,1-диметил-2-пропенилоксид, 1,1,2-триметил-2-пропенилоксид, 1,1-диметил-2-бутенилоксид, 1,1-диметил-2-пропиналоксид, 1,1-диметил-2-бутилоксид, 1-циклопропил-1-метилоксид, 1-циклобутил-1-метилоксид, 1-циклопентил-1-метилоксид, 1-(1-циклогексенил)-1-метилоксид, 1-метил-1-фенилоксид, 1,1-диметил-2-хлорэтоксид, 1,1-диметил-3-хлорпропоксид, 1,1-диметил-2-метоксиэтоксид, 1,1-диметил-2-(метиламино)этоксид, 1,1-диметил-2-(диметиламино)этоксид, 1,1-диметил-3-хлор-2-пропенилоксигруппы. Из этих перечисленных значений В предпочтительным является 1,1-диметилэтоксигруппа.

Другими примерами в являются 1-метилциклопропил, 1-метилциклобутил, 1-метилциклопентил, 1-метилциклогексил, 1-метилциклопропиламино, 1-метилциклобутиламино, 1-метилциклопентиламино, 1-метилциклогексиламино, N-метил-1-метилциклопентиламино, N-метил-1-метилциклобутиламино, N-метил-1-метилциклопентиламино, N-метил-1-метилциклогексиламиногруппы.

R_n может быть любой заместитель или заместители, которые не слишком сильно снижают эффективность заявляемых соединений в отношении контроля болезней растений. Предпочтительным значением R_n является небольшая группа. Предпочтительным значением "n" для бензола является 1, а для тиафена и фурана -2. Наиболее предпочтительными значениями R являются метил и атом галогена и наиболее предпочтительно, чтобы он был расположен рядом с А.

Предметом данного изобретения также являются новые соединения формулы



где заместители имеют значения указанные выше, при условии, что n не равно 0, если В означает триметилсилил, а А - N,N-диэтиламинокарбонил, N,N-бис(1-метилэтил)аминокарбонил, N-метиламинокарбонил, N-этиламинокарбонил, 1-пиперидинилкарбонил или N-фениламинокарбонил, или если В означает о-толил, а А - N,N-диэтиламинокарбонил, N,N-бис(1-метилэтил)аминокарбонил, N-метиламинокарбонил или О-метилкарбамил,

или, если В означает 1,1-диметилэтил, а А - N,N-диметиламинокарбонил или N-фениламинокарбонил, или если В означает триметилстаннил, а А - N,N-диэтиламинокарбонил или О-(1,1-диметилэтил)-карбамил; и, кроме того, при условии, что в том случае, если В означает 2-триметилсилил, а А - N,N-диэтиламинокарбонил, R_n не может означать 3-фтор-6-формил, 3-фтор-6-метил, 3-хлор-6-формил, 3-фтор, 3-хлор, 3-хлор-6-метил, 6-триметилсилил или 6-метил;

и, кроме того, при условии, что в том случае, если А означает О-(1,1-диметилэтил)-карбамил, а В - 2-триметилсилил, R_n не может означать 5-трифторметил; и, кроме того, при условии, что в том случае, если А означает -C(O)-амин, а W_m - О-, R не может означать изотиоцианатную группу;

и, наконец, при условии, что в том случае, если А означает N-фениламинокарбонил, а В - 2,2-диметилпропил, R_n не может означать 3-метил.

Предметом настоящего изобретения являются также фармацевтические композиции, которые могут использоваться для осуществления данного способа.

Под термином "алкил", если не указано другое, имеется ввиду прямой или разветвленный алкил, содержащий, если не указано другое, 1 - 10 атомов углерода. Под терминами "алкенил" и "алкинил" имеются ввиду ненасыщенные радикалы с 2 - 7 атомами углерода. Примерами таких алкенилов являются этенил, 1-пропенил, 2-пропенил. 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-метил-1-пропенил, 2-метил-2-пропенил, 1-метилэтенил и т.п. Примерами алкинилов являются этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1,1-диметил-2-пропинил

и .т. Например, это может быть 6,6-диметил-2-гептен-4-ил.

Под термином “алкоксиалкил” имеется в виду эфирный радикал, содержащий, если не указано другое, 1 - 10 атомов углерода. Примерами таких алкоксиалкилов являются метоксиметил, метоксиэтил, этоксиметил, этоксиэтил и т.п.

Под термином “моноалкиламино- и диалкиламиногруппа” имеется в виду аминогруппа, у которой один или два, соответственно, атома водорода замещены алкилом.

Под термином “галоидалкил” имеется в виду алкил, у которого один или более атомов водорода замещены атомами галогена. Сюда же относятся и радикалы все атомы водорода которых замещены атомами галогена.

Примерами таких галоидалкилов являются фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, трихлорметил и т.п.

Под термином “атом галогена” имеется в виду атом хлора, брома, фтора и иода.

Контроль болезней, вызываемых Gg, включая гниль корней офиоболезненную, с использованием химических агентов можно осуществлять различными способами. Так, такой агент можно вносить непосредственно в почву, зараженную Gg, например, вместе с семенами в процессе сева. По другому варианту, обработку можно производить после сева и прорастания. Предпочтительно однако наносить агент в виде покрытия на семена до их посева. Такой способ обычно используется для обработки многих культурных растений фунгицидами для контроля различных фитопатологических грибов.

Композиции в соответствии с настоящим изобретением включают фунгицидно эффективное количество одного или нескольких вышеописанных соединений и одну или несколько вспомогательных добавок. Активный компонент может присутствовать в таких композициях в количестве от 0.01 до 95% масс. Предлагаемые композиции могут содержать и другие фунгициды для расширения спектра контроля грибов. Выбор того или иного фунгицида зависит от природы культурного растения и болезней, которые ему угрожают в данном месте.

Фунгицидные композиции в соответствии с настоящим изобретением, включая концентраты, которые необходимо разбавлять перед применением, могут содержать по меньшей мере один активный компонент и вспомогательную добавку в твердой или жидкой форме. Такие композиции получают путем смешения активного компонента со вспомогательными добавками, которыми могут быть разбавители, наполнители, носители и модифицирующие добавки для обеспечения получения композиций в виде мелкодисперсных твердых частиц, гранул, чешуек, растворов, дисперсий или эмульсий. Таким образом, предлагаемый активный компонент может использоваться в сочетании со вспомогательной добавкой, например, мелкодисперсным твердым веществом, органической жидкостью, водой, смачивателем, диспергатором, эмульгатором или любой их комбинацией.

Подходящими смачивателями являются алкилбензол- и алкилнафталин сульфонаты, сульфинированные жирные спирты, амины или амиды кислот, эфиры длиннозамещенных кислот и изотионата натрия, эфиры сульфосукцината натрия, сульфированные или сульфатированные эфиры жирных кислот, нефтяные сульфонаты, сульфированные растительные масла, дитретичные ацетиленовые гликоли, полиоксиэтиленовые производные алкилфенолов (в частности изооктилфенола и нонилфенола) и полиоксиэтиленовые производные эфиров одноосновных высших кислот и ангидридов гексил о ла (например, сорбитана). Предпочтительными диспергаторами являются метилцеллюлоза поливиниловый спирт, натрийлигнин сульфонаты, полимерные сульфонаты алкилнафталина, нафталинсульфонат натрия и полиметиленабиснафталинсульфонат. Для получения стабильных эмульсий можно использовать также стабилизаторы, такие как алюмосиликат магния и ксантановая кислота.

Другими примерами заявляемых композиций являются концентраты дустов, включающие 0.1 - 60% масс, активного вещества и подходящий наполнитель и которые, кроме того, для придания им удобных для работы свойств, могут содержать другие вспомогательные добавки, например графит. Эти дусты перед применением могут быть разбавлены до концентраций примерно 0.1 - 10% масс.

В качестве концентратов можно также использовать водные эмульсии, которые получают путем перемешивания неводного раствора нерастворимого в воде активного компонента и эмульгатора с водой до получения однородной смеси и последующей гомогенизации с образованием в результате стабильной эмульсии с чрезвычайно мелкими частицами. Концентратами могут также быть водные суспензии, получаемые путем измельчения смеси нерастворимого в воде активного компонента и смачивателя с образованием в результате суспензии, характеризующейся чрезвычайно малым размером частиц, благодаря чему при обработке такими суспензиями после их разбавления происходит равномерное распределение активного компонента. Подходящей концентрацией активного компонента в таких композициях является 0.1 - 60, предпочтительно 5 - 50% масс.

В качестве концентратов можно использовать также растворы активного компонента в подходящем растворителе вместе с поверхностно-активным веществом. Подходящими растворителями активного компонента в соответствии с настоящим изобретением для использования последних для обработки семенного материала являются пропиленгликоль, фурфуроловый спирт, другие спирты и гликоли и другие растворители, которые не оказывают существенного отрицательного влияния на всхожесть семян. Если предполагается использовать активный компонент для обработки почвы, то подходящими являются такие растворители, как N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, N-метилпирролидон, углеводороды и не смешивающиеся с водой простые и сложные эфиры и кетоны.

Концентраты предполагаемых композиций содержат, как правило, примерно 1.0 - 95 (предпочтительно 5 - 60) частей активного вещества, примерно 0.25 - 50 (предпочтительно 1 - 25) частей ПАВ и, при необходимости, 4 - 94 частей растворителя (все части являются массовыми в расчете на общую массу концентрата).

U A 4 5 3 0 1 C 2

U A 4 5 3 0 1 C 2

Для обработки почвы в процессе сева можно использовать предлагаемые композиции вгранулированной форме.грануляты представляют собой физически стабильные композиции в виде частиц, включающие по меньшей мере один активный компонент, связанный с поверхностью матрицы, мелкодисперсного инертного носителя, или равномерно распределенный в ее объеме.

Для того чтобы, облегчить высвобождение активного компонента изгранулята, в состав композиции может входить ПАВ, в частности, из числа вышеперечисленных, или, например, пропиленгликоль примерами подходящих минеральных наполнителей для получениягранулятов являются природныеглины, пиррофиллиты, иллит и вермикулит. Предпочтительные наполнители представляют пористые, обладающие абсорбционной способностью предварительно сформованные частицы, например предварительно сформованные и просеянные частицы аттапульгита или термически вспученные частицы вермикулита, а также мелкодисперсныеглины, такие как каолиновыеглины,гидратированный аттапульгит или бензонитовыеглины. Эти наполнители распыляют или смешивают с активным компонентом, получая в результате обладающий фунгицидной активностьюгранулят.

Гранулированные композиции в соответствии с настоящим изобретением могут содержать от примерно 0.1 до примерно 30 масс, частей активного компонента на 100 масс, частейглины и от 0 до примерно 5 масс, частей ПАВ на 100 масс, частейгранулированнойглины.

Способ в соответствии с данным изобретением может быть осуществлен путем смешивания композиции, содержащей активный компонент, с семенным материалом перед посевом при соотношении 0.01 - 50, предпочтительно 0.1 - 5, наиболее предпочтительно 0.2 – 2г на кг семенного материала. При использовании заявляемых композиций для обработки почвы расход соединений составляет 10 - 1000, предпочтительно 50 - 500г/га. При обработке рыхлых почв, в случае выпадения большого количества осадков или при комбинации обоих этих факторов необходимо увеличить расход выше указанных пределов.

Соединения, которые могут быть использованы для осуществления настоящего изобретения, могут быть получены способами, известными среднему специалисту в данной области. Нижеследующие примеры иллюстрируют некоторые из этих способов. Эти примеры являются чисто иллюстративными и никоим образом не ограничивают объем изобретения.

Если не указано иное, проценты являются массовыми. Приведенные температуры плавления и кипения не исправлены. Тонкослойная хроматография проводилась с использованием в качестве подвижной фазы смесей этилацетата и гексана в различных соотношениях. Тетрагидрофуран и эфир перегоняли из смеси металлический натрий/бензофенон непосредственно перед использованием. N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин перегоняли сгидридом кальция перед использованием. Все остальные реагенты, приобретенные в фирме Aldrich или Lancaster, использовались без дополнительной очистки. Для всех примеров в конце приведены определенные физические характеристики или данные элементного анализа.

Список сокращений

n-BuLi	н-бутиллитий
втор-BuLi	втор-бутиллитий
t-BuLi	трет-бутиллитий
ДАСТ	диэтиламиносульфуртрифторид
DAED	диэтилазодикарбоксилат
ДМФ	диметилформамид
DMCO	диметилсульфо фид
TMSCl	триметилсисхлорид
ТГФ	тетрагидрофуран
ТМЕДА	N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин
экв.	эквивалент
води.	водный
насыщ.	насыщенный
мин.	минута
ч	часы
Mel	метилюдид
Lawesson reagent	[2,4-бис-(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфэтан-2,4-дисульфид]
TSCX	тонкослойная хроматография
ВЭЖХ	жидкостная хроматография высокого давления, высокоэффективна жидкостная хроматография
PX	радиальная хроматография
ГЖХ	газожидкостная хроматография
к.т.	комнатная температура
Т пл.	температура плавления

Под выражением "обрабатывали обычным образом" подразумевается обработка реакционной смеси 10%-ным водным раствором лимонной кислоты, экстракция диэтиловым эфиром, промывка объединенных органических экстрактов насыщенным раствором поваренной соли, высушивание органического экстракта над сульфатом магния и выпаривание досуха в вакууме с получением в результате сырого продукта. Под выражением "соответствующий" подразумевается соединение с заместителями, необходимыми для получения целевого продукта.

Метод А.

Введение электрофилов в орто-положение N,N-диалкилбензамидов 1.3М раствор втор-BuLi в циклогексане (1.1-1.2 мол. экв.) добавляли по каплям к охлажденному смесью сухого льда и ацетона или смеси эфира и жидкого азота 1.0М раствору ТМЕДА (1.0 – 1.2мол.экв.) в ТГФ, после чего по каплям добавляли соответствующий N,N-диалкилбензамид (1.0 экв.) в ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течении 30 - 60минут при -78°C до образования аниона арила, после чего охлаждали до $\leq -90^\circ\text{C}$ смесью эфира и жидкого азота и прекращали реакцию путем осторожного добавления соответствующего электрофила. Затем реакционной смеси давали медленно нагреться до 0°C и обрабатывали ее обычным образом. При необходимости полученный сырой продукт подвергали очистке хроматографией, перекристаллизацией или перегонкой.

Метод В. Введение электрофилов в орто-положение N,N-диалкилбензамидов при добавлении реагентов в обратном порядке.

1.3М раствор втор-BuLi в циклогексане (1.2мол.экв.) добавляли по каплям к охлажденному смесью эфира и жидкого азота 1.0М раствору ТМЕДА (1.2мол.экв.) в ТГФ, после чего по каплям добавляли соответствующий N,N-диалкилбензамид (1.0экв.) в ТГФ. Температуру реакционной смеси в ходе добавления обоих реагентов поддерживали равной $-80 \div -90^\circ\text{C}$. После окончания добавления охлаждающую смесь заменили на смесь сухого льда и ацетона и перемешивали реакционную смесь в течении часа при -78°C. Полученный раствор вводили с помощью канюли в раствор избытка соответствующего электрофила в ТГФ с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси, охлаждаемой смесью эфира и жидкого азота, была ниже -80°C. Образующейся реакционной смеси давали медленно нагреться до 0°C, после чего ее подвергали очистке описанным ниже для всех способов методом.

Метод С.

Введение электрофилов в орто-положение N-алкилбензамидов 1.3М раствор втор-BuLi в циклогексане (2.1-2.2 мол. экв.) добавляли по каплям к охлажденному смесью сухого льда и ацетона или смеси эфира и жидкого азота 1.0 М раствору ТМЕДА (1.0-1.2 мол. экв.) в ТГФ, после чего по каплям добавляли соответствующий N-алкилбензамид (1.0 экв.) в ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течении 30-60 минут при -78°C до образования аниона арила, после чего охлаждали до $< -90^\circ\text{C}$ смесью эфира и жидкого азота и прекращали реакцию путем осторожного добавления соответствующего электрофила. Затем реакционной смеси давали медленно нагреться до 0°C и обрабатывали ее обычным образом. При необходимости полученный сырой продукт подвергали очистке хроматографией, перекристаллизацией или перегонкой.

Метод Д. Конденсация с боронатом.

Соединение примера f (5.0г, 27.2ммоль), ТМЕДА (6.6г, 57.1ммоль) и ТГФ (100мл) перемешивали при -78°C в атмосфере азота, после чего добавляли по каплям 1.3М раствор втор-BuLi в циклогексане (44мл, 57.1ммоль). Смесь перемешивали в течении 15минут, после чего добавили к ней в один прием триметилборат (3.1г, 29.9ммоль). Смесь затем перемешивали при -78°C в течении 30минут и нагревали до комнатной температуры, выливали в 10%-ную HCl (100мл), подщелачивали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния, концентрировали и остаток перекристаллизовывали, получая 4.2г 4-хлор-2-этил-1-окси-Ш-2,1-бензазаборол-3(2Н)-она в виде белого твердого вещества. Т пл. 210 - 211°C

Полученное соединение (1.05экв.), растворенное в этаноле (2мл), добавляли к соответствующему арил-, бензил- или винилбромиду (1экв.) и каталитическому количеству тетраакс(трифторфосфин)палладия (0) в толуоле (20мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем добавляли карбонат натрия (4мл 2М водный раствор) и смесь кипятили в течении 4 - 24 часов с обратным холодильником, контролируя ход реакции ТСХ. Затем смесь охладили до комнатной температуры, разбавили толуолом (20мл), отфильтровали через целит/оксид кремния, промыли водой, высушили над сульфатом магния и концентрировали. При необходимости сырой продукт очищали хроматографией или перекристаллизацией из смеси этилацетата и гексана.

Метод Е1.

Аминирование бензоилхлоридов.

Раствор соответствующего галогенангилрида (1экв.) в толуоле или дихлорметане добавляли по каплям к охлажденному водой со льдом раствору соответствующего амина (≥ 2 экв.) в том же растворителе. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течении 1-16 часов до завершения реакции, ход которой контролировали ГЖХ, после чего распределили между этилацетатом и разбавленным водным раствором кислоты. Органическую фазу высушили сульфатом магния и концентрировали. При необходимости полученный сырой продукт очищали хроматографией, перекристаллизацией или перегонкой.

Метод Е2.

Аминирование бензоилхлоридов/

К раствору соответствующего амина (>1 экв.) в 50мл дихлорметана добавили соответствующий бензоилхлорид (1 экв.) и каталитическое количество хлористого бензилтриэтиламмония или пиридина. Смесь охладили до 5°C и добавили к ней ≥ 1 экв. гидроксида натрия (50%-ный водный раствор). Смесь перемешивали в течении 3 - 16 часов, промыли 10%-ной соляной кислотой и водой, высушили и концентрировали. Полученный сырой продукт очистили хроматографией, перекристаллизацией или перегонкой.

Пример а.

2-хлор-6-триметилсилилбензойная кислота.

2-хлорбензойную кислоту (3.91г, 25ммоль) ТГФ (60мл) и ТМЕДА (8,6мл, 57ммоль) перемешивали в атмосфере азота и охладили до -100°C. К приготовленной таким образом смеси добавили по каплям 1.3М

втор-BuLi в циклогексане (0.55моль, 42.3мл), поддерживая температуру ниже -80°C. После окончания добавления добавили по каплям TMSCl (2.7г, 25ммоль) и полученную смесь медленно нагревали при перемешивании до -30°C. После этого к ней добавили 25%-ную лимонную кислоту (100мл) и экстрагировали эфиром (дважды, порциями по 50мл). Объединенные экстракты трижды промыли водой, высушили над сульфатом магния и концентрировали. Полученный сырой продукт очистили HPLC используя в качестве элюента смесь этилацетата и гексана в соотношении 2:3. Целевой продукт получили в виде белого твердого вещества с выходом 63%. Т. пл. 129 - 131°C.

Пример в.

2-хлор-6-триметилсилилбензоилхлорид.

Соединение, полученное в примере а (2.4г, 0.01моль), тионилхлорид (3.57г, 0.03моль), толуол (50мл) и одну каплю ДМФ перемешивали при комнатной температуре в течении ночи, после этого реакционную смесь дважды концентрировали в вакууме из толуола (50мл), получили целевой продукт в виде коричневой маслянистой жидкости со 100% выходом.

Пример с.

2-бром-6-триметилсилилбензойная кислота.

2-бромбензойную кислоту (30.15г, 150ммоль) ТГФ (400мл) и диизопропиламин (33.4г, 330ммоль) перемешивали в атмосфере азота и охладили до -100°C. К приготовленной таким образом смеси добавили по каплям 10 М раствор n-BuLi в гексане (0.31моль, 31мл), а затем добавили по каплям TMSCl (17.4г, 160ммоль) и полученную смесь медленно нагревали при перемешивании до -30°C, перемешивали в течении часа. После этого к ней добавили 25%-ную лимонную кислоту (100мл) и перемешивали 15минут, экстрагировали эфиром (дважды, порциями по 100мл). Объединенные экстракты трижды промыли водным раствором гидрокарбоната натрия. Гидрокарбонатный раствор подкислили 25%-ной лимонной кислотой и трижды экстрагировали эфиром. Экстракты объединили и высушили над сульфатом магния и концентрировали. Полученный сырой продукт перекристаллизовали из смеси эфира и гексана. Целевой продукт получили в виде белого твердого вещества с выходом 35%. Т.пл. 139 - 141°C.

Пример d.

2-бром-6-триметилсилилбензоилхлорид.

Целевое соединение получили из соединения примера с как описано в примере в.

Пример е.

N,N-диэтил-2-хлорбензамид.

2-хлорбензоил хлорид ввели во взаимодействие с диэтиламином по общему методу E1 или E2, получив результате целевое соединение.

Пример f

M-этил-2-хлорбензамид

2-хлорбензоилхлорид ввели во взаимодействие с этиламином по общему методу E1 или E2, получив результате целевое соединение.

Пример g. 2-(2,6-дифторфенил)-4,4-диметил-2-оксазолин.

Раствор 2,6-дифторбензоилхлорида (50г, 283ммоль) в дихлорметане быстро добавили по каплям к охлаждаемому ледяной водой раствору 2-амино-2-метил-1-пропанола (63.1г, 708ммоль) в дихлорметане (400мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре и контролировали завершение реакции методом ГЖХ, после этого дважды экстрагировали 10% соляной кислотой и один раз насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом магния и концентрировали. Получили 61.9г N-(1,1-диметил-2-гидроксиэтил)-2,6-дифторбензамида в виде белого твердого вещества.

Это соединение (60г, 283ммоль) добавили к тионилхлориду (65мл), охлаждаемому водой со льдом. Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течении 1 часа, затем вылили в эфир и размешали. Твердый осадок собрали и промыли эфиром, после этого распределили между разбавленным водным раствором гидроксида натрия и эфиром. Последний эфирный экстракт высушили над сульфатом магния и концентрировали. Получили 52.39г целевого соединения в виде белого твердого вещества, выход 88%.

Пример h.

2-хлор-6-триметилсилилфенилизоцианат.

Соединение примера в (5.0ммоль) растворили в 50мл ацетонитрила и добавили азид тетрабутиламмония (Bu_4N_3) (5.2ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течении 0.5 часа. Растворитель удалили и полученное масло растворили в 100мл толуола. После добавления 100мл гексана осадок отфильтровали, фильтрат концентрировали с получением 1.5г целевого соединения.

Пример i.

2-хлор-6-триметилсилилбензальдегид.

К раствору соединения примера а (11.4г, 0.05моль) в ТГФ (200мл) добавляли 2.0М раствор борандиметилсульфида в ТГФ (100мл). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течении двух суток, после чего быстро добавили к ней метанол (500мл) и оставили стоять в течении двух суток при комнатной температуре. Затем растворитель удалили и полученный 2-хлор-а-окси-6-триметилсилилтолуол перекристаллизовали из гексана, получив 8.9г кристаллов. Выход 83%. Т. пл. 40 - 42°C.

Полученное соединение (6.4г, 29.9ммоль) добавили к раствору хлорхромата пиридина (7.5г) в дихлорметане (500мл). Смесь перемешивали в течении двух суток, после чего добавили к ней эфир (500мл). Затем смесь отфильтровали через силикагель. Растворитель удалили, получили целевое соединение (6.2г) в виде маслянистой жидкости. Выход 98%.

Пример j.

2-(2,6-дифторфенил)-2-оксазолин.

2,6-дифторбензоилхлорид (100г, 566ммоль), добавляли по каплям в течении 2 часов к интенсивно перемешиваемой и охлаждаемой ледяной водой смеси гидроксида 2-бромметила (116.05г, 566ммоль), хлористого бензилтриэтиламмония (5г, 22.0ммоль), 10%-водного раствора гидроксида натрия (680мл, 1.7 моль) и дихлорметана (1.5л). Полученную смесь перемешивали в течении ночи при комнатной температуре, после чего промыли водой (3 x 200мл), высушили над сульфатом магния, концентрировали и перегнали с шариковым холодильником, получили в результате 51.8г 2-(2,6-дифторфенил)-2-оксазолина в виде бесцветной маслянистой жидкости. Выход 50%.

Пример к.

N-этил-трет-бутилметиленимин.

70%-ный этиламин (20.0г, 310ммоль) осторожно добавляли к триметилацетальдегиду (24.35г, 238ммоль) при охлаждении ледяной водой для поглощения выделяющегося тепла. После прекращения выделения тепла органический слой отделяют и вводят во взаимодействие с дополнительным количеством 70%-ного этиламина (1 - 2г). Органический слой отделяют и перегоняют (Т кл. 96 - 98°C) с гидридом кальция, получая в результате 28.3г N-этил-трет-бутилметиленимина в виде бесцветной жидкости. Выход 88%.

Примеры 1-4

Нижеперечисленные соединения получали по методу, описанному Mills и др. в "Directed Orto Metalation of N,N-Diethylbenzamides. Silicon Protection of Orto Sites and the o-Methyl Group", J. Of Organic Chemistry 54: 4372-4385, 1989.

пример	№ соединения
1	K,M-диэтил-3-фтор-6-метил-2-триметилсилилбензамид
2	N,N-диэтил-2-триметилсилилбензамид
3	K,M-диэтил-2-метил-6-триметилсилилбензамид
4	N,N-диэтил-3-фтор-2-триметилсилилбензамид

Пример 5

N-(1,1-диметилэтил)-N-метил-3-фтор-2-триметилсилилбензамид 3-фторбензоилхлорид вводят во взаимодействие с K-метил-K-третбутиламин по общему методу E1 или E2, получая в результате N-метил-N-третбутил-3-фторбензамид. Последний используют для получения по методу A целевого соединения. После перегонки с шариковым холодильником получили 12.07г аналитически чистого целевого соединения. Т пл 32 - 35°C.

Пример 6

2-(1,1-диметилэтил)-N,N-диэтил-6-метилбензамид

1.7M раствор трет-BuLi в пентане (161мл, 274ммоль) добавили по каплям к раствору 2-(2-фторфенил)-4,4-диметил-2-оксазолина [сравни Meyers A. I. And Williams B. E., Tetrahedron Letters, 223-226 (1978)] (48.0г, 249ммоль) в ТГФ (320мл), поддерживая температуру реакционной смеси в пределах -45 ÷ -40°C путем охлаждения смесью сухого льда и ацетона. Смесью выдерживали в течении 20 мин. при температуре ≤ 40°C на бане со смесью сухого льда и ацетона, до окончания реакции, ход которой контролировался ЖХ. После этого реакционную смесь вылили на лед и трижды экстрагировали эфиром. Экстракты объединили, высушили над сульфатом магния, концентрировали и перегнали в вакууме, получили 56.87г 2-(2-трет-бутилфенил)-4,4-диметил-2-оксазолина с выходом 93%.

2M раствор ангидрида трифторметансульфоновой кислоты (1экв.) в дихлорметане добавляли по каплям к охлажденному ледяной водой 0.67M раствору 2-(2-трет-бутилфенил)-4,4-диметил-2-оксазолина (1экв.) в дихлорметане. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течении 10мин., после чего вылили в равный объем ледяной воды и интенсивно перемешивали смесь в течении 15минут. Слой дихлорметана дважды промыли 10%-ной соляной кислотой, высушили над сульфатом магния и концентрировали, получили 15.59г N-[2-(2-трет-бутилфенилкарбоксо)-1,1-диметилэтил]трифторметансульфонамида в виде белого твердого вещества, которое не подвергали дальнейшей очистке. Выход 95%. Т пл. 69 - 71 °C.

К раствору N-[2-(2-трет-бутилфенилкарбоксо)-1,1-диметилэтил]трифторметансульфонамида (13.1г) в эфире добавили избыток свежеприготовленного раствора диазометана в сухом эфире. Полученный в результате желтый раствор оставили стоять на ночь при комнатной температуре, после чего промыли 10%-ной соляной кислотой, а затем 2,5н водным раствором гидроксида натрия. Органический слой высушили над сульфатом магния и концентрировали, получили 13.0г чистого N-метил-K-[2-(2-трет-бутилфенилкарбоксо)-1,1-диметилэтил]трифторметансульфонамида в виде белого твердого вещества. Выход 96%. Т пл. 42 - 44°C.

N-метил-N-[2-(2-трет-бутилфенилкарбоксо)-1,1-диметилэтил]трифторметансульфонамид (1экв.) омыляли 2.0 M раствором КОН (3экв.) в ДМСО при 110°C в течении 4 часов. Образующийся раствор охладили, разбавили водой и дважды экстрагировали эфиром. Эфирные экстракты отбросили. Водную фазу подкислили до pH1 концентрированной соляной кислотой и дважды экстрагировали эфиром. Последние экстракты высушили над сульфатом магния и концентрировали, получили 4.47г 2-трет-бутилбензойной кислоты в виде белого твердого вещества. Не требующего дополнительной очистки. Выход 96%. Т пл. 58 - 60°C.

Раствор 2-трет-бутилбензойной кислоты (4.0г, 22.5ммоль) в тионилхлориде (8.2мл, 112ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течении 2 часов, после чего трижды концентрировали их

четыреххлористого углерода для удаления следов тионилхлорида. К охлаждаемому ледяной водой раствору сырого хлорангидрида в дихлорметане (35мл) по каплям добавляли раствор диэтиламина (4.93г, 67.4ммоль) в дихлорметане (10мл) в течении 10минут. Через десять минут после окончания добавления реакционную смесь

распределили между эфиром и 10%-ной соляной кислотой. Эфирную фазу промыли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, высушили над сульфатом магния и концентрировали, получили с количественным выходом N,N-диэтил-2-трет-бутилбензамид в виде не совсем белого твердого вещества. Т пл. 38.5 - 40.5°C.

Полученный N,N-диэтил-2-трет-бутилбензамид (1.00г, 4.3ммоль) использовали в качестве исходного

материала в общем методе А, получили 1.05г целевого соединения в виде желтой маслянистой жидкости в

выходом 99%.

Пример 7

2-хлор-N,N-диэтил-6-(триметилстанин)бензамид

1.3М раствор втор-BuLi в циклогексане (4.8мл, 6.2ммоль) добавили по каплям к охлажденному до -78°C раствору соединения примера е (1.0г, 4.7ммоль) и ТМЕДА (930мкл) в ТГФ (15мл). Полученную смесь желтого цвета перемешивали при -78°C в течении 45мин., после чего реакцию прекращали добавлением к ней по каплям хлорида триметилолова (1.41г, 7.1ммоль) в ТГФ (5мл), поддерживая температуру смеси ≤-65°C. Образующийся зеленый раствор нагревали до комнатной температуры, получая желтый раствор, который разбавили эфиром и дважды экстрагировали 10%-ным водным раствором хлороводорода и один раз насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Эфирный раствор высушили над сульфатом магния, концентрировали и очистили ВЭЖХ, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и гексана в соотношении 1:4. В результате получили 1.37г целевого продукта в виде бесцветной маслянистой жидкости с выходом 81%.

Пример 8

2-(1,1 -диметилэтил)-N-этил-6-метилбензамид

Раствор 2-трет-бутила-6-метиланилина (1экв.) и 97%-ной муравьиной кислоты (4экв.) кипятили с обратным холодильником в течении 16часов, после чего концентрировали в вакууме и перекристаллизовали остаток из смеси метанола и воды, получили 2-трет-бутил-6-метилформанилид.

Оксихлорид фосфора (0.67экв.) добавили при перемешивании к охлажденной ледяной водой суспензии полученного соединения (1экв.) в смеси пиридина (11экв. = 1объему) и пентана (0.5объема). Смесь быстро нагрели примерно до 40°C и выдерживали при этой температуре в течении 10 минут, после чего охладили. Затем к ней осторожно добавили ледяную воду (0.5объема) и разделили слои. Водный слой экстрагировали пентаном (0.25объема). Объединенные органические растворы трижды промыли водой (0.5объема), высушили над сульфатом магния и концентрировали, получили 2-трет-бутил-6-метилфенилизотианид.

Полученное соединение нагревали в течении 6 часов при 250 - 253°C для завершения перегруппировки, о чем свидетельствуют результаты ИК-анализа. После перекристаллизации из гексана получают чистый 2-трет-бутил-6-метилбензотриил. Тпл. 60 - 62°C.

Раствор полученного соединения (500мг, 2.9ммоль) и 1.0М раствор тетрафторбората триэтилоксония в дихлорметане (5.8мл, 5.8ммоль) перемешивали в течении нескольких суток при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем реакционную смесь разбавили дихлорметаном и экстрагировали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, высушили над сульфатом магния, концентрировали и очистили ВЭЖХ, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и гексана в соотношении 1:4. В результате получили 430мг целевого соединения в виде белого твердого вещества. Выход 68%. Т пл. 110.5 - 111.5°C.

Пример 9

2-[(1,1-диметилэтил)диметилсилил]-N,N-диэтил-3-фторбензамид 1.3М раствор втор-BuLi в циклогексане (7.7мл, 0.01ммоль) добавили по каплям к ТГФ (30мл) и ТМЕДА (1.28г, 0.011ммоль), охлажденным до -78°C, в атмосфере азота при перемешивании. К этой смеси по каплям добавили 0.0097ммоль N,N-диэтил-3-фторбензамина (полученного из 3-фторбензойной кислоты и диэтиламина по примеру ф), растворенному в минимальном количестве ТГФ. Смесь перемешивали в течении 10минут и смешали с трет-бутилдиметилсилилхлоридом (3.01г, 0.02ммоль). Реакционную смесь перемешивали и нагревали до комнатной температуры в течении ночи. Затем к ней добавили 25%-ную лимонную кислоту (15мл) и трижды экстрагировали эфиром. Эфирные экстракты объединили, дважды промыли водой, высушили над сульфатом магния, концентрировали и остаток очистили РХ, используя в качестве элюента смесь этилацетата и гексана в соотношении 7:15. Целевое соединение получили в виде желтовато-коричневого твердого вещества с выходом 81%. Т пл. 50 - 51 °C.

Пример 10

2-[(1,1 -диметилэтил)диметилсилил] -N,N-диэтил-3 -фтор-6-метилбензамид

1.3М раствор втор-BuLi в циклогексане (1.9мл, 2.3ммоль) добавили по каплям к ТГФ (20мл) и ТМЕДА (0.32г, 2.76ммоль), охлажденным до -78°C, в атмосфере азота при перемешивании. К этой смеси по каплям добавили соединение примера 9 (0.6г, 2ммоль), растворенного в минимальном количестве ТГФ. Смесь перемешивали в течении 10 минут и добавили метилиодид (0.98г, 6.9ммоль). Смесь перемешивали в течении часа, добавили 15мл 25%-ной лимонной кислоты и трижды экстрагировали эфиром. Эфирные экстракты объединили, дважды промыли водой, высушили над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очистили РХ, используя в качестве элюента смесь этилацетата и гексана в соотношении 3:7. Полученное целевое соединение представляло собой желтую маслянистую жидкость. Выход 31%.

Пример 11

N-(1,1-диметилэтил)-3-фтор-N,6-диметил-2-(триметилсилил)бензамид 1.3М раствор втор-BuLi в циклогексане (31.4мл, 41ммоль) добавили по каплям к ТГФ (100мл) и ТМЕДА (5.35г, 46ммоль), охлажденным до -100°С, в атмосфере азота при перемешивании. К этой смеси по каплям добавили соединение примера 5 (10.45г, 37ммоль), растворенного в минимальном количестве ТГФ. Смесь перемешивали в течении 10минут и добавили метилиодид (15.8г, 0.1114ммоль). Смесь перемешивали в течении часа, добавили 15мл 25%-ной лимонной кислоты и трижды экстрагировали эфиром. Эфирные экстракты объединили, дважды промыли водой, высушили над сульфатом магния и концентрировали. Сырой продукт очистили РХ, используя в качестве элюента смесь атилацетата и гексана в соотношении 1:9. Полученное целевое соединение представляло собой желтоватое твердое вещество. Выход 99%. Т пл. 44 - 47°С.

Пример 12

N-этил-3-фтор-2-(триметилсилил)бензамид

N-этил-3-фторбензамид (4.18г, 0.025ммоль) (полученного из 3-фторбензойной кислоты по примеру f), растворенному в минимальном количестве ТГФ, использовали в качестве исходного материала в соответствии с общим методом С. целевое соединение получили после очистки ВЭЖХ, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и гексана в соотношении 3:7. Полученный продукт представляет собой белое твердое вещество. Выход 53%. Т пл. 80 - 82°С.

Пример 13

N,N-дипропил-2-(триметилсилил)бензамид

N,N-дипропилбензамид (4.0г, 0.0195ммоль) (полученный из бензоилхлорида и дипропиламина по общему методу Е1 или Е1) использовали в качестве исходного материала для общего способа А, получили в результате целевое соединение, которое очистили ВЭЖХ, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и гексана в соотношении 1:9. Полученное соединение представляет собой желтоватую маслянистую жидкость. Выход 65%. $n_D^{25} = 1.5094$

Пример 14

2-метил-N,N-дипропил-6-(триметилсилил)бензамид

Соединение примера 13 ввели во взаимодействие с метилиодидом по общему методу А, получили в результате целевое соединение.

Пример 15

3-хлор-N,N-диэтил-2-(триметилсилил)бензамид

N,N-диэтил-3-хлорбензамид (10.45г, 50ммоль) (полученный из 3-хлорбензойной кислоты и диэтиламина вышеописанным способом) ввели во взаимодействие с ТМСС1 (16.30г, 150ммоль) по общему методу А, получили 13.4г целевого соединения в виде оранжевой маслянистой жидкости. Выход 95%.

Примеры 16-36

Нижеперечисленные соединения получали путем взаимодействия соединения в соответствии с примером в с соответствующим амином по общему методу Е1 или Е2 или аналогичным образом. Температуры плавления соединений, являющихся твердыми веществами при комнатной температуре, приведены в °С.

Пример №	Название соединения	Тпл.
16	2-хлор-М-фенил-6-(триметилсилил)бензамид	158 - 160
17	2-хлор-К-октил-6-(триметилсилил)бензамид	94 - 96
18	2-хлор-К-этил-К-(1-метилэтил)-6-(триметилсилил)бензамид	-
19	2-хлор-М-метил-6-(триметилсилил)бензамид	125 - 126
20	2-хлор-М-бутил-6-(триметилсилил)бензамид	107 - 110
21	2-хлор-Ы-(1-метилэтил)-6-(триметилсилил)бензамид	140 - 143
22	2-хлор-1Ч-этил-1Ч-метил-6-(триметилсилил)бензамид	-
23	2-хлор-N-(1,1-диметилэтил)-М-метил-6-(триметилсилил)бензамид	-
24	2-хлор-М-этил-ЧГ-фенил-6-(триметилсилил)бензамид	95 - 98
25	2-хлор-К-(2,2,2-трифторэтил)-6-(триметилсилил)бензамид	105 - 107
26	2-хлор-М-пропил-6-(триметилсилил)бензамид	108 - 109
27	2-хлор-1Ч-(2-оксиэтил)-6-(триметилсилил)бензамид	138 - 140
28	2-хлор-М-(1-метилпропил)-6-(триметилсилил)бензамид	144 - 145
29	2-хлор-М-(2-хлорэтил)-6-(триметилсилил)бензамид	111,5 - 113
30	2-хлор-К-(3-хлорпропил)-6-(триметилсилил)бензамид	128 - 131
31	2-хлор-К-фенилметил-6-(триметилсилил)бензамид	112 - 114
32	2-хлор-Н-(2-фурилметил)-6-(триметилсилил)бензамид	113 - 115
33	2-хлор-К-(2-метилфенил)-6-(триметилсилил)бензамид	116,5 - 118
34	2-хлор-Ы-циклопропил-6-(триметилсилил)бензамид	101 - 104
35	2-хлор-К-этил-К-фенилметил-6-(триметилсилил)бензамид	-
36	2-хлор-К,М-дипропил-6-(триметилсилил)бензамид	-

Примеры 37-39

Нижеследующие соединения были получены по общему методу А или в используя в качестве исходных материалов N,N-диэтил-3-фторбензамид, полученный из 3-фторбензойной кислоты вышеописанным методом, и соответствующий электрофил.

Пример №	Название соединения	Тпл.
37	6-бром-К,М-диэтил-3-фтор-2-(триметилсилил)бензамид	53.0 - 54.0
38	6-хлор-М,К-диэтил-3-фтор-2-(триметилсилил)бензамид	
39	2-хлор-Н,Н-диэтил-6-(триметилсилил)бензамид	

Пример 40

N,N-диэтил-3-фтор-6-иод-2-(триметилсилил)бензамид

4.99г соединения примера 4 и 20.3г йода обрабатывали по общему способу В. затем реакционную смесь вылили в ледяную воду, добавили дихлорметан и дважды экстрагировали водным раствором тиосульфата натрия для удаления избытка йода. Затем органический слой дважды экстрагировали насыщенным водным раствором соли, высушили над сульфатом магния и концентрировали, в результате получили 5.6г целевого соединения в виде желтого твердого вещества. Выход 77%. Т пл. 58.5 - 64°C

Пример 41

N,N-диэтил-3-фтор-6-формил-2-(триметилсилил)бензамид

5.34г соединения примера 4 и 1.7мл ДМФ обработали по общему методу В. Затем реакционную смесь вылили в ледяную воду, добавили дихлорметан и экстрагировали сначала водным раствором гидрокарбоната натрия, а затем насыщенным водным раствором соли, после чего высушили над сульфатом магния, концентрировали и остаток очистили ВЭЖХ, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и гексана в соотношении 1:3. В результате получили 3.5г целевого соединения в виде прозрачной маслянистой жидкости. Выход 60%.

Пример 42

Метиловый эфир 2-[(диэтиламино)карбонил]-4-фтор-3-(триметилсилил)бензойной кислоты

20.06г соединения примера 4 и избыток газообразного CO₂ обрабатывали по общему методу А. Затем реакционную смесь вылили в воду и подкислили 2н соляной кислотой. Выпавший осадок отфильтровали и высушили, получили в результате соответствующую кислоту.

К смеси этой кислоты (9.34г, 30.0ммоль) и тионилхлорида (11.89г, 100ммоль) в толуоле (100мл) добавили несколько капель ДМФ. Реакция закончилась через час при 70 - 74°C. Смесь концентрировали в вакууме для удаления избытка тионилхлорида. Полученный сырой хлорангидрид кислоты (0.98г, 3.0ммоль) растворили в метаноле (25мл) и к полученному раствору по каплям добавили триэтиламин (2экв.). После окончания добавления реакционную смесь разбавили этилацетатом и экстрагировали вначале разбавленным водным раствором хлороводорода, а затем насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органический раствор высушили над сульфатом магния и концентрировали, получили 0.54г целевого соединения в виде твердого вещества. Выход 55%. Т пл. 46°C.

Пример 43

1-Метилэтиловый эфир 2-[(диэтиламино)карбонил]-4-фтор-3-(триметилсилил)-бензойной кислоты

Хлорангидрид кислоты (0.98г, 3.0ммоль), полученный в примере 42, растворили в изопропанол (25мл) и к полученному раствору по каплям добавили триэтиламин (1мл, 7.0ммоль). После перемешивания в течении ночи при комнатной температуре смесь разбавили этилацетатом и экстрагировали разбавленной водной соляной кислотой, а затем насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой высушили над сульфатом магния, концентрировали и очистили РХ, используя в качестве подвижной фазы смесь гексана и этилацетата в соотношении 7:3. Получили целевое соединение в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Пример 44

N,N,2-триэтил-6-(триметилсилил)бензамид

Соединение примера 2 (2.49, 10ммоль) и этилиодид (4.68г, 30ммоль) обрабатывали по общему методу В. Затем реакционную смесь вылили в ледяную воду, добавили к ней эфир и экстрагировали вначале водным раствором гидрокарбоната натрия, а затем насыщенным водным раствором соли, после чего высушили над сульфатом магния и концентрировали, получили 2.83г целевого соединения в виде бесцветной маслянистой жидкости. Выход 100%.

Пример 45

2-хлор-N-этил-6-(триметилсилил)бензамид

Соединение примера f (2.2г, 0.012ммоль) ввели во взаимодействие с TMSCl (3.91г, 0.036ммоль) по общему методу А. Полученное соединение перекристаллизовали из смеси эфира и гексана. Т пл. 105 - 107°C.

Пример 46

2-хлор-К-этил-N-метоксиметил-6-(трифторметилсилил)бензамид 2М раствор хлорида трет-бутилмагния в ТГФ (25мл, 5ммоль) добавили к охлажденному ледяной водой раствору соединения примера 45 (1.28г, 5ммоль) в ТГФ (25мл). После этого к смеси добавили хлорметилметиловый эфир (0.44г, 5.5ммоль) и перемешивали ее при комнатной температуре в течении часа, а затем распределили между водой и этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом магния, концентрировали и очистили РХ, используя в качестве элюента смесь этилацетата и гексана в соотношении 1:9. Получили 0.80г целевого соединения в виде бесцветной маслянистой жидкости. Выход 53%.

Пример 47

N-ацетил-2-хлор-М-этил-6-(триметилсилил)бензамид

1М раствор бис(триметилсилил)амида натрия в ТГФ (5.5мл, 5.5ммоль) по каплям добавляли в течении нескольких минут к раствору соединения примера 45 (1.28г, 5ммоль) в ТГФ (30мл). Полученную смесь охладили

на водяной бане и добавили к ней раствор ацетилхлорида (0.432г, 5.5ммоль) в ТГФ (10мл), поддерживая температуру примерно 25°C. Через час реакционную смесь распределили между насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и эфиром. Эфирную фазу высушили над сульфатом магния, концентрировали и очистили РХ, используя в качестве элюента смесь этилацетата и гексана в соотношении 1:4. Получили 0.25г целевого продукта в виде бледно-желтой маслянистой жидкости. Выход 17%.

Пример 48

N-этил-2-метил-6-(триметилсилил)бензамид

1.3М раствор втор-BuLi в циклогексане (25.4мл, 0.033ммоль) при перемешивании в атмосфере азота добавили по каплям к смеси ТГФ (50мл), ТМЕДА (3.83г, 0.033ммоль) и соединения примера с (4.10г, 0.015ммоль), охлажденной до -78°C. После перемешивания в течении 20 минут в дойн прием добавили метилиодид (2.45г, 0.01725ммоль). Смесь перемешивали в течении часа, после чего добавили к ней 25%-ную лимонную кислоту (50мл) и трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные экстракты дважды промыли водой, высушили над сульфатом магния и концентрировали. К полученной смеси добавили 30мл тионилхлорида и 5 капель ДМФ. После перемешивания в течении ночи при комнатной температуре, смесь упарили досуха, к остатку добавили 50мл толуола и снова концентрировали. Описанную процедуру повторяли три раза. Полученный сырой продукт, коричневую маслянистую жидкость, растворили в 30мл толуола и добавили 100мл 70%-ного раствора этиламина в воде, охлажденного до 5°C на ледяной бане. После перемешивания в течении ночи смесь промывали вначале 10%-ной соляной кислотой, а затем трижды водой, высушили над сульфатом магния, концентрировали и остаток очистили ВЭЖХ, используя в качестве элюента смесь этилацетата и гексана в соотношении 1:3. В результате получили две фракции. После концентрирования этих фракций путем кристаллизации получили соединение 48 в виде белого твердого вещества с выходом 20% Т пл. 115 – 117°C и соединение 49 в виде белого твердого вещества с выходом 42% Т пл. 64 - 66°C.

Пример 49

N-этил-2-(триметилсилил)бензамид

N-этилбензамид (74.5г, 500ммоль) и ТМСС1 (135.8г, 1.25ммоль) обработали по общему методу С и полученный продукт очистили ВЭЖХ, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и гексана в соотношении 1:4. Получили целевое соединение в виде твердого белого вещества. Выход 68%. Т пл. 64.0 - 66.0°C.

Пример 50

N-этил-N-метоксиметил-2-(триметилсилил)бензамид

1М раствор бис(триметилсилил)амида натрия в ТГФ (52.2мл, 52.5ммоль) добавили по каплям в течении 5 минут к раствору соединения примера 49 (11.07г, 50ммоль) в ТГФ (100мл). Смесь охладили смесью сухого льда и ацетона и при охлаждении добавили к ней хлорметилметилэтиловый эфир (4.83г, 60ммоль), поддерживая температуру ниже -70°C. Затем охлаждающую баню удалили и реакционную смесь оставили нагреваться в течении часа, после чего ее распределили между насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и эфиром. Эфирную фазу высушили над сульфатом магния, концентрировали и остаток очистили ВЭЖХ, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и гексана в соотношении 3:17. В результате получили 6.55г целевого соединения в виде бесцветной маслянистой жидкости. Выход 49%.

Пример 51

N,N-диэтил-2-метил-6-(триметилсилил)тиобензамид

Смесь соединения примера 3 (2.0г, 7.6ммоль) и реагента Lawesson's (2.3г, 5.7ммоль) в смеси ксилолов (50мл) кипятили с обратным холодильником в течении 16 часов, после чего охладили и отфильтровали. Фильтрат распределили между эфиром и водой. Органический слой промыли 10%-ной соляной кислотой и насыщенным водным раствором соли, высушили над сульфатом магния и концентрировали. Полученный сырой продукт очистили РХ, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и гексана в соотношении 1:9. Получили 1.4г целевого соединения в виде желтой маслянистой жидкости, которая кристаллизуется при стоянии. Выход 66%. Т пл. 82 - 83°C.

Пример 52

N,N-диэтил-6-дифторметил-3-фтор-2-(триметилсилил)бензамид К раствору ДАСТ (55мг, 0.34ммоль) в 1мл дихлорметана добавили при 0°C соединение примера 41 (100мг, 0.34ммоль). Полученный раствор кипятили с обратным холодильником в течении 16 часов, после чего добавили еще один моль-эквивалент ДАСТ. Эту процедуру повторяли до полного завершения реакции, ход которой контролировали РЖХ. Затем реакционную смесь вылили на 10г льда и полученный водный раствор экстрагировали дихлорметаном. Экстракты объединили, промыли насыщенным водным раствором соли, высушили над сульфатом магния и концентрировали. Полученный сырой продукт очистили РХ, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и гексана в соотношении 1:9. Получили 800мг целевого соединения в виде желтого твердого вещества. Выход 92%. Т пл. 65 - 67°C.

Пример 53

N,N-диэтил-3-фтор-6-метил-2-(триметилсилил)тиобензамид Целевое соединение получили из соединения примера 1 и реагента Lawesson по способу примера 51. Полученный сырой продукт очистили флеш-хроматографией на колонке диаметром 6", заполненной силикагелем, используя в качестве элюента смесь этилацетата и гексана в соотношении 1:19, после чего перекристаллизовали из смеси гексанов. Получили 820мг целевого соединения в виде белого твердого вещества. Выход 78%. Т пл. 68 - 69°C.

Пример 54

N,N-диэтил-3-фтор-6-оксиметил-2-(триметилсилил)бензамид Соединение примера 41 (1.2г, 41ммоль) и

боргидрид натрия (200мг, 5.3ммоль) в этаноле (20мл) перемешивали при комнатной температуре в течении 2часов. После этого полученный раствор концентрировали и распределили между эфиром и 10%-ной лимонной кислотой. Эфирный слой промыли водой, а затем насыщенным водным раствором соли, высушили над сульфатом магния, концентрировали, а остаток перекристаллизовали из смеси охлажденныхгексанов. Получили 1.0г целевого соединения. Выход 82%. Т пл. 107 - 108°C.

Пример 55

N,N-диэтил-3-фтор-6-фторметил-2-(триметилсилил)бензамид Раствор ДАСТ (400мг, 2.5ммоль) и соединения примера 54 (660мг, 2.2ммоль) в дихлорметане (30мл) перемешивали в течении 2 часов при 25°C, после чего вылили в ледяную воду (50мл) и экстрагировали дихлорметаном. Органические экстракты объединили, промыли насыщенным водным раствором соли, высушили над сульфатом магния, концентрировали и остаток очистили РХ, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата игексана в соотношении 1:9. Получили 550мг целевого соединения в виде желтой маслянистой жидкости. Выход 83%.

Пример 56 М,N-диэтил-3,6-дифтор-2-(триметилсилил)бензамид

Диэтиламин (15.4г, 210ммоль) и 2,5-дифторбензоилхлорид (17.6г, 100ммоль) ввели во взаимодействие по общему методу Е1, в результате получили 20.0г N,N-диэтил-2,5-дифторбензамида в виде прозрачной маслянистой жидкости. Выход 94%.

Из этого соединения и 2.0 эквивалентов ТМСС1 по общему методу А получили целевое соединение. Полученный сырой продукт очистили ВЭЖХ, используя в качестве элюента смесь этилацетата игексана в соотношении 1:9. Получили 4.8г целевого продукта в виде прозрачной маслянистой жидкости. Выход 84%.

Пример 57

N,N-диэтил-3-фтор-4-метил-2-(триметилсилил)бензамид

1.3М раствор втор-BuLi (9.2мл, 12ммоль) добавили по каплям к охлажденному до -78°C раствору соединения примера 4 (3.48г, 10ммоль) и ТМЕДА (1.8мл, 12ммоль) в ТГФ. Реакционную смесь нагрели до -60°C, перемешивали в течении 3 часов, охладили до -78°C и добавили метилйодид (5.0г, 36ммоль). После первоначального нагрева до -58°C за счет выделяющегося в результате реакции тепла, смеси дали нагреться до 0°C, после чего обработали обычным методом. Полученный сырой продукт очистили ВЭЖХ, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата игексана в соотношении 1:4. В результате получили 300мл целевого соединения в виде прозрачной маслянистой жидкости. Выход 71%.

Пример 58

N,N-диэтил-4-метил-2-(триметилсилил)бензамид

N,N-диэтил-4-метилбензамид получили из 4-метилбензоилхлорида и диэтиламина по общему способу Е1. Полученный сырой продукт перекристаллизовали из охлажденной смесигексанов, получили 30.4г ожидаемого соединения в виде белого твердого вещества. Выход 98%. Т пл. 54°C.

Из этого соединения и 3.0 эквивалентов ТМСС1 по общему методу А получили целевое соединение. Полученный сырой продукт очистили ВЭЖХ, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата игексана в соотношении 3:17. Получили 7.0г целевого соединения в виде прозрачной маслянистой жидкости. Выход 89%.

Пример 59

N,N-диэтил-2-хлор-4-метил-6-(триметилсилил)бензамид

Целевое соединение получили из соединения примера 58 и 1.2 эквивалентагексахлорэтана по общему методу А. После очистки ВЭЖХ, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата игексана в соотношении 1:9, получили 1.6г целевого соединения в виде прозрачной маслянистой жидкости. Выход 54%.

Пример 60

N,N-диэтил-2,4-диметил-6-(триметилсилил)бензамид

Целевое соединение получили из соединения примера 58 и метилйодида (4.0 эквивалента) по общему методу А. После очистки ВЭЖХ, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата игексана в соотношении 3:17, получили 1.4г целевого соединения в виде прозрачной маслянистой жидкости. Выход 83%.

Пример 61

N,N-диэтил-2-триметилсилил-6-трифторметилбензамид

N,N-диэтил-2-трифторметилбензамид получили из 2- трифторметилбензоилхлорида и диэтиламина по общему методу Е1. Полученный продукт не требовал дополнительной очистки. Выход 17.2г (97%).

Из полученного соединения и 3.0 эквивалентов ТМСС1 по общему методу А получили целевое соединение. Полученный сырой продукт очистили ВЭЖХ, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата игексана в соотношении 3:17. Получили 2.7г целевого соединения в виде прозрачной маслянистой жидкости. Выход 85%.

Пример 62

N,N-диэтил-2-триметилсилил-3,6-бис(трифторметил)бензамид

N,N-диэтил-2,5-бис(тирфторметил)бензамид получили из 2,5- бис(трифторметил)бензоилхлорида и диэтиламина по общему методу Е1. Образующийся промежуточный продукт выделили с количественным выходом (11.3г) без дополнительной очистки.

Из полученного соединения и 3.7 эквивалента ТМСС1 по общему методу А получили целевое соединение. После очистки ВЭЖХ, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата игексана в соотношении 1:19, и последующей перегонки с шариковым холодильником (90°C, 0.1мм.рт.ст.) получили 2.0г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Выход 52%. Т пл. 55 - 56°C.

Примеры 63 и 64

Соединение 63: N,N-диэтил-5-метил-2-(триметилсилил)бензамид Соединение 64: N,N-диэтил-3-метил-2-(триметилсилил)бензамид

Указанные соединения получили из N,N-диэтил-3-метилбензамида и 2.0 эквивалентов TMSCl по общему методу А. Очищали ВЭЖХ, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и гексана в соотношении 1:9. Получили 6.0г соединения 63 в виде прозрачной маслянистой жидкости (выход 46%) и 2.3г соединения 64 в виде прозрачной маслянистой жидкости (выход 17%).

Пример 65

N,N-диэтил-2-хлор-3-метил-6-(триметилсилил)бензамид Целевое соединение получили по общему методу А из соединения примера 63 и 1.3 эквивалентов гексахлорэтана. После очистки РХ, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и гексана в соотношении 1:4, получили 500мг целевого соединения в виде желтого твердого вещества. Выход 44%. Т пл. 42 - 44°C.

Пример 66

N,N-диэтил-2-хлор-6-(триэтилсилил)бензамид Целевое соединение получили по общему методу А из соединения примера е и 1.4 эквивалентов хлортриэтилсилана. После очистки ВЭЖХ, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и гексана в соотношении 1:19, получили 6.0г целевого соединения в виде прозрачной маслянистой жидкости. Выход 92%.

Пример 67

N,N-диэтил-2-хлор-6-(диметилфенилсилил)бензамид

Целевое соединение получили по общему методу А из соединения примера е и 1.1 эквивалентов диметилфенилсилилхлорида. После очистки ВЭЖХ, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и гексана в соотношении 1:19, получили 6.3г целевого соединения в виде прозрачной маслянистой жидкости. Выход 91%.

Пример 68

N,N-диэтил-2-хлор-6 - [трис(1 -метилэтил)силил] бензамид

Целевое соединение получили по общему методу А из соединения примера е и 1.1 эквивалентов триизопропилсилилхлорида. После очистки ВЭЖХ, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и гексана в соотношении 1:19, получили 5.5г целевого соединения в виде прозрачной маслянистой жидкости. Выход 75%.

Пример 69

N,N-диэтил-2-хлор-6- [(хлорметил)диметилсилил] бензамид Целевое соединение получили по общему методу А из соединения примера е и 1.5 эквивалента (хлорметил)диметилсилилхлорида. После очистки ВЭЖХ, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и гексана в соотношении 1:19, получили 5.4г целевого соединения в виде прозрачной маслянистой жидкости. Выход 85%.

Пример 70

N-этил-2-(триметилсилил)-3-тиофенкарбоксамида

Смесь тиофен-3-карбоновой кислоты (20.0г, 178ммоль), тионилхлорида (30мл, 411ммоль) и каталитического количества ДМФ (5 капель) перемешивали в течении ночи при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали в вакууме и упаривали несколько раз из толуольного раствора для удаления избытка тионилхлорида. После этого к раствору полученного сырого хлорангидрида в дихлорметане (50мл) добавили гидрохлорид этиламина (29.03г, 356ммоль), а затем пиридин (31.64г, 400ммоль). После перемешивания в течении часа реакционную смесь промыли 10%-ной соляной кислотой, а затем водой, высушили над сульфатом магния, концентрировали и остаток перекристаллизовали из смеси этилацетата и гексана, получили 14.9г N-этил-3-тиофенкарбоксамида в виде желтовато-коричневого твердого вещества. Выход 76%. Т пл. 115 - 117°C.

1.3ммолярный раствор втор-BuLi в циклогексане (37.23мл, 48.4ммоль) добавили по каплям к охлажденному смеси сухого льда и ацетона раствору N-этил-3-тиофенкарбоксамида (3.41г, 22ммоль) и ТМЕДА (5.62г, 48.4ммоль) в ТГФ (100мл), после перемешивания в течении 30 минут при -78°C добавили TMSCl (2.56г, 48.4ммоль) в один прием. Реакционную смесь медленно, в течении часа нагревали до -10°C, после чего реакцию прекратили путем добавления разбавленного водного раствора лимонной кислоты и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические растворы высушили над сульфатом магния, концентрировали и очистили ВЭЖХ, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и гексана в соотношении 3 : 7, получили 1.4г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Выход 28%. Т пл. 114-116°C.

Пример 71 M,K-диэтил-6-хлор-3-метил-2-(триметилсилил)бензамид

Целевое соединение получили по общему методу А из соединения примера 64 и 1.1 эквивалентов гексахлорэтана. После очистки ВЭЖХ, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и гексана в соотношении 1 : 9, получили 1.5г целевого соединения в виде маслянистой жидкости, которая кристаллизуется при стоянии. Выход 83%. Т пл. 36 - 37°C.

Пример 72

3 -хлор-N-этил-2' -метил-1,1' -бифенил-2-карбоксамида

Целевое соединение получили по общему методу Д, с той разницей, что для экстракции промежуточного соединения бора вместо дихлорметана использовали 1-бутанол. Это промежуточное соединение без дополнительной очистки ввели во взаимодействие с 2-бромтолуолом, как это описано в методе Д, получив в результате целевое соединение в виде белого твердого вещества (после перекристаллизации из толуола). Общий выход 55%. Т пл. 131 - 134°C.

Пример 73

2-хлор-N-этил-6-(1-нафталенил)бензамид

Целевое соединение получили из соединения примера f и 1-бромнафталина (0.76г, 3.65ммоль) по общему методу Д. Полученное соединение представляет собой белый твердый продукт. Выход 28%. Т пл. 181 - 182°C.

Пример 74

N,N-диэтил-3-фтор-2-(триметилсилил)тиобензамид

Смесь N,N-диэтил-3-фторбензамида (4.69г, 24ммоль) (сравни Mills и др. в "Directed Ortho Metalation of N,N-Diethylbenzamides. Silicon Protection of Ortho Sites and the o-Methyl Group", J. Of Organic Chemistry 54, 4372-4385, 1989), реагент Lawesson (6.47г, 16ммоль) и смесь ксилолов (150мл) кипятили с обратным холодильником в течении ночи, после чего концентрировали и перегнали с шариковым холодильником (105 - 110°C, 0.25тор). Получили 4.8г N,N-диэтил-3-фтортиобензамида в виде желтой маслянистой жидкости. Выход 95%.

Полученное соединение обработали 1.8 эквивалентами TMSCl по общему методу А, после очистки ВЭЖХ образовавшегося продукта, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и гексана в соотношении 1 : 9, получили 3.7г целевого соединения в виде желтого твердого вещества. Выход 77%. Т пл. 71 - 73°C.

Пример 75

N,N-диэтил-3-фтор-4-метил-2-(триметилсилил)тиобензамид Целевое соединение получили из соединения примера 74 и 3.0 эквивалентов метилйодида по общему методу А и перекристаллизовали из охлажденной смеси гексанов и этилацетата. Выход 2.5г (82%). Т пл. 96-97°C.

Пример 76

2-хлор-М-этил-6-(триметилсилил)тиобензамид

Целевое соединение получили исходя из соединения примера 45, таким же образом, как описано в примере 51. Т пл. 158.0 - 159.0°C.

Пример 77

S-этиловый эфир 2-хлор-6-(триметилсилил)бензолтиокарбонной кислоты Соединение примера в (1.48г, 0.006ммоль), дихлорметан (50мл), этантиол (0.44г, 0.007ммоль) и 4-(N,N-диметиламино)пиридин (0.86г, 0.007ммоль) перемешивали в течении ночи при комнатной температуре. Затем смесь промыли 10%-ной соляной кислотой и трижды водой, высушили над сульфатом магния и концентрировали. Полученный сырой продукт очистили РХ, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и гексана в соотношении 1 : 3. Получили целевое соединение в виде прозрачной маслянистой жидкости. Выход 61%.

Примеры 78 - 81

Нижеперечисленные соединения получали также, как описано в примере 77, используя в качестве исходного материала соответствующие тиоловые эфиры.

Пример №	Название соединения		Выход
78	S-(1-метилэтиловый) эфир бензолтиокарбонной кислоты	2-хлор-6-(триметилсилил)-	35%
79	S-пропиловый эфир бензолтиокарбонной кислоты	2-хлор-6-(триметилсилил)-	80%
80	S-(1-метилпропиловый) эфир бензолтиокарбонной кислоты	2-хлор-6-(триметилсилил)-	47%
81	8-(2-метилпропиловый) эфир бензолтиокарбонной кислоты	2-хлор-6-(триметилсилил)-	81%

Пример 82

N-этил-2-трифторметил-6-(триметилсилил)бензамид

2-(трифторметил)бензоилхлорид и этиламин обработали по общему методу Е1 и полученный продукт перекристаллизовали из охлажденной смеси гексанов. Получили 7.7г. М-этил-2-трифторметилбензамида в виде белого твердого вещества. Выход 67%. Т пл. 73 - 76°C.

Полученное соединение обработали 2.0 эквивалентами TMSCl по общему методу С. После перекристаллизации сырого продукта из смеси этилацетата и гексана. Получили 2.0г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Выход 69%. Т пл. 134 - 135°C.

Пример 83

N-этил-2-хлор-6-[(хлорметил)диметилсилил]бензамид

Целевое соединение получили из соединения примера f и 2.0 эквивалентов хлорметилдиметилсилилхлорида по общему методу С. После перекристаллизации сырого продукта из этилацетата получили 3.0г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Выход 52%. Т пл. 88-89°C.

Пример 84

N,N-диэтил-2,3-дихлор-6-(триметилсилил)бензамид

Целевое соединение получили исходя из соединения примера 39 и 1.5 эквивалентов гексахлорэтана по общему методу А. После очистки сырого продукта РХ, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и гексана в соотношении 1:4, получили целевое соединение в виде белого твердого вещества. Выход 14%. Т пл. 143 - 147°C.

Пример 85

N,N-диэтил-2-хлор-3-этил-6-(триметилсилил)бензамид

Целевое соединение получили исходя из соединения примера 39 и 8.5 эквивалентов этилйодида по общему методу А. После очистки сырого продукта РХ, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и гексана в соотношении 1:4, получили 1.3г целевого соединения в виде зеленой маслянистой жидкости. Выход 57%.

Пример 86

N,N-диэтил-2-хлор-3,6-бис(триметилсилил)бензамид

Целевое соединение получили исходя из соединения примера 39 и 2.0 эквивалентов TMSC1 по общему методу А. После очистки сырого продукта ВЭЖХ, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и гексана в соотношении 1:4, получили 0.9г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Выход 37%. Т пл. 93 - 96°C.

Пример 87

N-этил-2-хлор-6-(этилдиметилсилил)бензамид

Целевое соединение получили исходя из соединения примера f и 1.5 эквивалентов винилдиметилсилилхлорида по общему методу С. После очистки сырого продукта ВЭЖХ, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и гексана в соотношении 1 : 4 получили 630мг целевого соединения в виде белого твердого вещества. Выход 9%. Т пл. 86 - 89°C.

Пример 88

N,N -диэтил-2-хлор-3-фтор-6-(триметилсилил)бензамид

Вначале получили N,N-диэтил-2-хлор-3-фторбензамид из N,N -диэтил-3-фторбензамида (полученного из 3-фторбензойной кислоты и диэтиламина нижеописанным образом) и 1,4 эквивалента гексахлорэтана путем обработки их по общему методу А. После очистки ВЭЖХ, используя в качестве подвижной фазы смеси этилацетата и гексана в соотношении 1 : 4, получили 3,3г целевого соединения в виде прозрачной маслянистой жидкости. Выход 56%.

Полученное соединение и 2,0 эквивалента TMSC1 обработали по общему методу А. После очистки сырого продукта ВЭЖХ, используя в качестве подвижной фазы смеси этилацетата и гексана в соотношении 3:7, получили 2,2г целевого соединения в виде прозрачной маслянистой жидкости. Выход 50%.

Пример 89

N-этил-2-хлор-6-(1,1 -диметилэтокси) бензамид

К раствору соединения примера f (3,7г 20ммоль) и ТМЕДА (6,0мл, 40ммоль) в безводной ТГФ (100мл), охлажденному до -78°C, добавили по каплям в атмосфере азота 1,3 М втор-BuLi (34мл, 44ммоль). Через 30 минут к смеси добавили MgBrEtO (15,5г, 60ммоль) и раствор нагрели до комнатной температуры, затем его охладили до -78°C и перемешивали в течение часа. После этого добавили трет-бутилпероксибензоат (4,3г, 22ммоль), нагрели раствор до -30°C и далее обработали обычным образом. После очистки ВЭЖХ, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и гексана в соотношении 1 : 9 3 : 17 получили 1,7г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Выход 33%. Т пл. 126 - 127°C.

Пример 90

2-[(1,1 -диметилэтил)тио]-К-этил-6-фторбензамид

Раствор 2-метил-2-пропантиола (2,7г, 0,03моля), ТГФ (100мл), гидрид натрия (0,76г, 0,033моля) и соединение примера g (3,17г, 0,015)моля перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего кипятили в течение ночи с обратным холодильником. Смесь затем охладили и добавили к ней насыщенный водный раствор NaHCO₃ (50мл). Полученную смесь трижды экстрагировали этилацетатом, порциями по 50мл. Органические экстракты объединили, дважды промывали водой, высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Концентрат очистили ВЭЖХ, используя в качестве элюента смесь этилацетата и гексана в соотношении 1 : 4. В результате получали оксазолиновое соединение в виде желтой маслянистой жидкости. Выход 83%.

Полученный продукт обрабатывали на стадиях 1, 2, 3 и 4 следующим образом:

Стадия 1

Раскрытие оксазолинового кольца

2М раствора ангидрида трифторметансульфокислоты (1,5 эквивалента) в CH₂Cl₂ добавляли по каплям к охлажденному ледяной водой 0,67М раствору оксазолинового соединения (1 эквивалента) в CH₂Cl₂. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение одной минуты, после чего вылили в равный объем ледяной воды и интенсивно перемешивали смесь в течение 15 минут. Органический слой дважды промыли 10%-ой HCl, высушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток ВЭЖХ, на силикагеле, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и гексана.

Стадия 2

Метилирование диазометаном

Свежеприготовленный раствор диазометана в безводном диэтиловом эфире добавили в избытке к эфирному раствору соединения, полученного на стадии 1. Образующийся желтый раствор оставили стоять на ночь при комнатной температуре, после чего реакцию прекращали путем добавления уксусной кислоты (5мл).

Органический слой промыли сначала 10%-ной HCl и затем 2,5М водным раствором NaOH, высушили (MgSO₄) и концентрировали, получили в результате N-метилированный сульфонамид.

Стадия 3

Омыление N-метилированного сульфонамида

Гидроксид калия (3 эквивалента) и N-метилированный сульфонамид, полученный на стадии 2, в ДМСО перемешивали при 110°C в течение 3 - 4 часов. Полученный раствор охладили, разбавили равным объемом воды и трижды подвергали экстракции эфиром. Водный слой подкисляли 10%-ной HCl и трижды подвергали экстракции эфиром. Эти последние экстракты объединяли, высушивали (MgSO₄) и концентрировали, получая в результате 2,6-двузамещенную бензойную кислоту.

Стадия 4

Получение 2,6-двузамещенного N-этилбензамида

Оксалилхлорида (2,2 эквивалента) и 2,6-двузамещенную бензойную кислоту, полученную на стадии 3(1 эквивалент), перемешивали в толуоле с каталитическим количеством ДМФ при комнатной температуре в

атмосфере азота в течение часа. Растворитель затем удалили в вакууме, добавили дополнительное количество толуола (50мл) и снова удалили таким же образом. Образующийся хлорангидрид кислоты растворили в CH_2Cl_2 (50мл), обработали раствором 70%-ным этиламино (3,3 эквивалента) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение еще 30 минут. Органический слой затем дважды промыли 10%-ной HCl и дважды водой, высушили (MgSO_4) и концентрировали, получили в результате белое твердое вещество. Сырого продукт очистили перекристаллизацией из смеси эфира и гексанов. Целевое соединение получили в виде белого твердого вещества. Т пл. 107 - 109°C.

Пример 93

2-(2,2-диметилпропил)-N-этил-6-фторбензамид

Раствор п,п'-ди(трет-бутил)бифенила (5,559г, 0,021моля) и ТГФ (100мл) перемешивали при 0°C в атмосфере аргона. Добавили к смеси литиевую проволоку (0,021моля, 0,15г) маленькими кусочками и перемешивали в течение 24 часов при 0°C. После этого ее охладили до -78°C и добавили к ней по каплям неопентилхлорид (2,0г, 0,01875моля), перемешивали при -78°C в течение часа и добавили в один прием соединение в соответствии с примером г (3,17г, 0,015моля). Смесь затем непрерывно перемешивали в течение 4 часов, после чего добавляли к ней 50мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 и трижды экстрагировали этилацетатом, порциями по 50мл. Объединенные экстракты дважды промыли водой, высушили (MgSO_4) и концентрировали. Сырой концентрат очистили ВЭЖХ, используя в качестве элюента смесь этилацетата и гексанов в соотношении 1 : 4. Полученный оксазолин представляет собой прозрачную маслянистую жидкость. Выход 27%.

Полученное соединение подвергали затем обработке на стадиях 1 - 4 в соответствии с примером 90. Образующийся целевой продукт перекристаллизуют из смеси эфира и гексанов. В результате получали целевое соединение в виде белого твердого вещества. Темп, плавл. 125 - 126°C.

Пример 94

N-этил-2-фтор-6-(2-метилфенил)бензамид

Раствор 2-бромтолуола (2,82г, 0,0165моля) и ТГФ (100мл) перемешивали магнитной мешалкой в атмосфере аргона при -78°C и добавляли к нему по каплям 1,3М втор-BuLi в циклогексане (0,018моля, 13,85мл). Смесь перемешивали в течение получаса, после чего добавляли к ней в один прием соединение в соответствии с примером г (3,17г, 0,015моля), затем смесь непрерывно перемешивали в течение 4 часов и добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 (50мл), подвергали экстракции этилацетатом (трижды, порциями по 50мл), объединенные экстракты дважды промывали водой, высушивали (MgSO_4) и концентрировали. Концентраты подвергали очистке с помощью высокопроизводительной жидкостной хроматографии, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и гексанов в соотношении 1 : 4. В результате получали оксазолин в виде прозрачной жидкости с выходом 75%.

Полученный продукт подвергали обработке на стадиях 1 - 4 в соответствии с примером 90. Полученный в результате конечный продукт перекристаллизировали из смеси эфира и гексанов. Полученное целевое соединение представляло собой белой твердое вещество с темп, плавл. 75 - 77°C.

Пример 95

2-хлор-N-(1-метилэтил)-N-пропил-6-(триметилсилил)бензамид

Раствор пропионилхлорида (23,13г, 850ммоль) в эфире (100мл) добавляли по каплям к охлажденному ледяной водой раствору изо-пропиламина (29,56г, 500ммоль) в эфире (200мл). Полученную смесь перемешивали в течение часа при комнатной температуре и фильтровали для удаления изопропиламингидрохлорида. Раствор N-изопропилпропионамида (37% фильтрата, примерно 92ммоль) разбавляли ТГФ (90мл) и охлаждали ледяной водой, добавляя (при охлаждении) по каплям 2М раствор боран-диметилсульфида в ТГФ (100мл, 200ммоль). Образующийся раствор перемешивали в течение часа при комнатной температуре и затем кипятили в течение 2-х часов с обратным холодильником. При охлаждении ледяной водой нейтрализовали избыток боран-диметилсульфида путем добавления к реакционной смеси по каплям метанола (30мл) и затем оставляли ее стоять на ночь при комнатной температуре. После этого через раствор пропускали газообразный HCl и отфильтровывали выпадающий осадок N-пропил-N-изопропиламингидрохлорида.

К смеси соединения в соответствии с примером в (2,47г, 10ммоль) и N-пропил-N-изопропиламингидрохлорида (примерно 92ммоль) в толуоле (100мл) добавляли триэтиламин (27,89мл, 200ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего распределяли ее между этилацетатом и разбавленной лимонной кислотой. Органическую фазу промывали рассолом, высушивали (MgSO_4) и концентрировали, получая в результате 2,50г целевого соединения в виде воскообразного желтого вещества. Выход 80%.

Пример 96

2-хлор-N-этил-N-(1-метилгептил)-6-(триметилсилил)бензамид

Раствор ацетилхлорида (7,11мл, 100ммоль) добавляли по каплям к охлажденному ледяной водой раствору 1-метилгептиламина (8,30г, 64ммоль) и триэтиламина (20,91мл, 150ммоль) в ТГФ (100мл). Полученную смесь перемешивали в течение часа при комнатной температуре, после чего разбавляли этилацетатом и промывали 2 раза водой, два раза насыщенным водным раствором K_2HCO_3 , и два раза рассолом. Органический раствор высушивали (MgSO_4) и концентрировали, получая в результате 8,13г N-(1-метилгепт-2-мл)ацетамида. Выход 73%.

К охлажденному ледяной водой раствору N-(1-метилгепт-1-мл)-ацетамида (5,13г, 30ммоль) в ТГФ (60мл) добавляли по каплям 2М раствор боран-диметилсульфида (31,5мл, 63ммоль) в ТГФ. Образующийся раствор перемешивали в течение часа при комнатной температуре и затем кипятили в течение ночи с обратным

холодильником. При охлаждении ледяной водой нейтрализовали избыток боран-диметилсульфида путем добавления к реакционной смеси по каплям метанола (10мл) и оставляли смесь стоять на ночь при комнатной температуре. При добавлении газообразного HCl амингидрохлорид не осаждался и поэтому его экстрагировали в разбавленный раствор HCl. Этот кислый водный раствор подвергали экстракции эфиром, затем экстракт подщелачивали и подвергали его экстракции этилацетатом. Этилацетатный раствор высушивали (MgSO₄) и концентрировали, получая в результате 3,70г сырого N-этил-N-(1-метилгепт-1-мл)амин в виде маслянистой жидкости янтарного цвета.

К смеси соединения в соответствии с примером в (2,47г, 10ммоль) и N-этил-N-(1-метилгепт-1-мл)амин (3,15г, 20ммоль) в толуоле (25мл) добавляли триэтиламин (2,02г, 20ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 часа при температуре окружающей среды, после чего распределяли между этилацетатом и разбавленной лимонной кислотой. Органическую фазу дважды промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и затем рассолом, после чего высушивали (MgSO₄), концентрировали и перегоняли в вакууме с шариковым холодильником. Фракцию, перегонявшуюся при 157°C, собирали, получая в результате 1,16г целевого соединения в виде янтарного цвета маслянистой жидкости. Выход 38%.

Пример 97

2-(диформетил)-N,N-диэтил-6-(триметилсилил)бензамид

Соединение в соответствии с примеров 2 (3,96г, 40ммоль) и раствор ДМФ (3,65г, 50ммоль) в ТГФ (20мл) обрабатывали по общему методу А. Полученную реакционную смесь распределяли между этилацетатом и разбавленной лимонной кислотой. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и затем рассолом, высушивали (MgSO₄) и концентрировали, получая в результате 6,35г N,N-диэтил-2-триметилсилил-6-формилбензамида в виде белого твердого вещества. Выход 75%. Темп. плав. 63,5 - 65,5°C.

К охлажденному ледяной водой раствору N,N-диэтил-2-триметилсилил-6-формилбензамида (0,655г, 2,4ммоль) в CH₂Cl₂ (20мл) добавляли DAST (0,63мл, 4,8ммоль). Раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в этих условиях в течение 17 часов, после чего добавляли к нему еще 1,0мл (7,6ммоль) DAST. Реакционную смесь перемешивали в течение еще одного дня, после чего прекращали реакцию путем охлаждения ледяной водой. CH₂Cl₂-раствор высушивали (MgSO₄) и концентрировали, получая в результате 0,69г целевого соединения в виде янтарного цвета маслянистой жидкости. Выход 96%.

Пример 98

N,N-диэтил-2-(форметил)-6-(триметилсилил)бензамид

Боргидрид натрия (1,0г, 26,4ммоль) добавляли к раствору N,N-диэтил-2-триметилсилил-6-формилбензамида (5,54г, 20ммоль), полученного в примере 97, в абсолютном этаноле (100мл). Через 3 часа смесь разбавляли эфиром, подвергали экстракции рассолом (трижды), высушивали (MgSO₄), концентрировали и остаток перекристаллизовывали из смеси этилацетата и гексанов в соотношении 1:1, получая в результате 4,12г N,N-диэтил-2-триметилсилил-6-оксиметилбензамида в виде белого твердого вещества. Выход 74%. Темп. плав. 81 - 82,5°C.

К охлажденному ледяной водой раствору полученного соединения (1,335г, 5,0ммоль) в CH₂Cl₂ (40мл) добавляли DAST (0,66мл, 5,0ммоль). Полученный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов, после чего реакцию прекращали путем добавления к нему ледяной воды и проводили экстракцию CH₂Cl₂. CH₂Cl₂-экстракты объединяли, высушивали (MgSO₄) и концентрировали, получая в результате 1,3г целевого соединения в виде янтарного цвета маслянистой жидкости. Выход 98%.

Пример 99

2-хлор-6-(триметилсилил)-2,2-диметилгидразидбензойная кислота

Раствор соединения в соответствии с примером в (1,48г, 0,006ммоль), CH₂Cl₂ (50мл), 1,1-(диметил)гидразин (0,42г, 0,007ммоль) и пиридин (0,55г, 0,007ммоль) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали затем 10%-ной HCl и три раза водой, высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Полученное после перекристаллизации целевое соединение представляли собой белое твердое вещество. Выход 43%. Темп. плав. 134 - 135°C.

Примеры 101 - 108

Нижеперечисленные соединения были получены путем взаимодействия соединения в соответствии с примером в с соответствующим амином. Реакцию осуществляли путем кипячения смеси в толуоле или выдерживания ее в течение ночи при температуре окружающей среды в диоксане в присутствии акцептора кислоты, например триэтиламина.

Температуры плавления приведены в °C.

пример	название соединения	Темп.
101	2-хлор-N-[[4-(1,1-диметилэтил)фенил]метил]-N-метил-N-(триметилсилил)бензамид	-
102	2-хлор-N-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-6-(триметилсилил) бензамид	159 - 160
103	2-хлор-N-метил-N-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-6-(триметилсилил)бензамид	85 - 86
104	2-хлор-N-(6,6-диметил-2-гептен-4-инил)-N-этил-6-(триметилсилил)бензамид	-
105	2-хлор-N-метил-N-(3-фенил-2-пропенил)-6-(триметилсилил)бензамид	-
106	2-хлор-N-2-пропенил-6-(триметилсилил)бензамид	97 - 99
107	2-хлор-N-(1,1-диметил-2-пропенил)-6-(триметилсилил)бензамид	155 - 157
108	2-хлор-N-(2-пропенил)-6-(триметилсилил)бензамид	112 - 114

Пример 109

Этиловый эфир [2-хлор-6-(триметилсилил)фенил]карбаминовой кислоты

Смесь соединения в соответствии с примером h (10ммоль) и этанола (75мл) кипятили в течение часа с обратные холодильником, после чего ее концентрировали и остаток растворяли в этилацетате. Полученный раствор дважды промывали водой и растворитель удаляли, получая в результате сырой продукт, который перекристаллизовывали изгексана. По данным газовой хроматографии и масс-спектрального анализа в полученном твердом продукте содержалось некоторое количество изоцианата. Поэтому его растворяли в этаноле и снова кипятили с обратным, холодильником с примерно 0,1г диазобисбициклооктана. По данным РГО и -газовой хроматографии реакция прошла до конца и после удаления этанола получали целевое соединение. Темп, плавл. 109 - 110°C.

Пример 110

N-[2-хлор-6-(триметилсилил)фенил]-N'-этилмочевина

К раствору соединения в соответствии с примером h (4ммоль) в 50мл толуола добавляли 70%-ный этиламин (4мл). Раствор перемешивали течение получаса и затем оставляли стоять на ночь. После этого добавляли этилацетат и смесь промывали водой. Органический слой концентрировали до получения полутвердого материала, который растирали сгексаном. Получаемое целевое соединение отфильтровывали. Выход 0,9г (83%) кристаллического вещества. Темп, плавл. 161 - 163°C.

Пример 111

1,1-диметилэтиловый эфир [2-хлор-6-(триметилсилил)фенил]карбаминовая кислота

O-хлорфенилизотиоцианат (0,16ммоль) растворяли в толуоле (250мл) и добавляли к полученному раствору третбутанол (12,9г, 0,174ммоль). После кипячения с обратным холодильником в течение ночи охлажденный раствор фильтровали. Из фильтрата удаляли растворитель, получая 1,1-диметилэтиловый эфир (2-хлорфенил)карбаминовой кислоты.

Полученное соединение обрабатывали трет-BuLi в ТГФ при -71°C вышеописанным образом и затем подвергали взаимодействию с TMSCl. В результате получали 1,3г целевого соединения в кристаллической форме. Темп, плавл. 90 - 91°C.

Примеры 112 - 114

соединение 112: (Z)-2-хлор-N-1-пропенил-6-(триметилсилил)бензамид соединение 113: (E)-2-хлор-N-1-пропенил-6-(триметилсилил)бензамид соединение 114: смесь соединений 112 и 113 в соотношении 50:50 Соединение в соответствии с примером 106 (17ммоль) и катализатор Wilkinsoris [трис(трифенилфосфин)родий(1)хлорид] (80мг) растворяли в 100мл толуола и кипятили полученный раствор в течение четырех суток с обратным холодильником. Смесь затем фильтровали через силикагель, который промывали этилацетатом и промывную жидкость объединяли с фильтратом. Растворитель удаляли и смесь разделяли с помощью радиальной хроматографии, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и гексана в соотношении 1 : 9. В результате получали две фракции, которые при анализе с помощью тонкослойной хроматографии давали два разных пятна. Первую фракцию концентрировали, получая в результате твердое вещество, которое перекристаллизовывали изгексана, получая 1,9г соединения 114 (Темп, плавл. 100,0 - 105,0°C). Этот твердый продукт (0,35г) подвергали очистке с помощью радиальной хроматографии, используя в качестве подвижной фазы гексан. В результате получали соединение 112 (темп, плавл. 140,0 - 141,0°C) и соединение 112 (темп, плавл. 101,0 - 102,0°C) в виде чистых изомеров.

Пример 115

2-хлор-N-этил-6-(триметилстаннил)бензамид

1,3М втор-BuLi в циклогексане (25,8мл, 33,5ммоль) добавляли по каплям к охлажденному до -76°C раствору соединения в соответствии с примером f (2,80г, 15,3ммоль) и TMEDA (3,55г, 30,6ммоль) в ТГФ (100мл). После перемешивания реакционной смеси при -78°C в течение 15 минут к ней добавляли гексаметилендиол (5,0г, 15,3ммоль), нагревали до -60°C и распределяли между эфиром и водой. Эфирную фазу высушивали (MgSO₄), концентрировали и подвергали очистке с помощью хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента смесь этилацетата и гексана в соотношении 1 : 4.

В результате получали 4,10г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Выход 77%. Темп, плавл. 78 - 30°C.

Пример 116

2-хлор-N-этил-6-(9-фенантренил)бензамид

Целевое соединение получали путем обработки 9-бромфенантрена (0,94г, 3,65ммоль) по общему методу D. Полученный продукт представлял собой белое твердое вещество. Выход 0,55г (56%). Темп, плавл. 189 - 191°C.

Пример 117

N-этил-2-фтор-6-(триметилсилил)бензамид

2-фторбензоилхлорид (2г, 12,6ммоль) и 70%-ный водный раствор этиламина (1,78г, 27,7ммоль) подвергали обработке в CH₂Cl₂, по общему методу E1. После дистилляции с шариковым дефлегматором получали 1,85г N-этил-2-фторбензамида в виде бесцветной маслянистой жидкости. Выход 87%. Раствор 1,3 М втор-BuLi в циклогексане (20,3мл, 26,4ммоль) добавляли к охлажденному смеси эфира и жидкого азота раствору N-этил-2-фторбензамида (2,00г, 11,98ммоль) в ТГФ (75мл) и эфира (75мл), поддерживая температуру реакционной смеси <-95°C. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 минут, после чего добавляли к ней TMSCl (1,43г, 13,2ммоль) и нагревали до -60°C. Через 2 часа реакционную смесь выливали в воду (200мл). Органический слой высушивали (MgSO₄) и подвергали очистке с помощью хроматографии на

силикагеле, используя в качестве элюента смесь этилацетата и гексанов в соотношении 3 : 7. В результате получали 0,45г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Выход 16%. Темп, плавл. 86 - 87°C.

Пример 118

1-[3-фтор-2,6-бис(триметилсилил)бензоил]пирролидин

3-фторбензоилхлорид подвергали взаимодействию с пирролидином по общему методу E1 или E2, получая в результате N-(3-фторбензоил)пирролидин.

Раствор 1,3 M втор-BuLi в циклогексане (23,91мл, 31,1ммоль) добавляли к охлажденному смеси эфира и жидкого азота (-90°C) раствору TMEDA (3,97г, 34,2ммоль) в ТГФ (40мл), а затем раствор N-(3-фторбензоил)пирролидина (5,0г, 25,9ммоль) в минимальном количестве ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при -30°C в течение 15 минут, после чего добавляли к ней TMSCl (6,75г, 62,2мл) в один прием. Смесь нагревали затем до комнатной температуры и прекращали реакцию путем добавления разбавленного водного раствора лимонной кислоты, после чего трижды экстрагировали эфиром. Объединенные эфирные экстракты высушивали (MgSO₄), концентрировали и подвергали очистке с помощью высокопроизводительной жидкостной хроматографии, используя в качестве подвижной фазы смесь EtOAc и гексанов. В результате получали 0,45г целевого соединения в виде маслянистой жидкости (выход 45%), которая отверждалась при стоянии с образованием белого твердого вещества. Темп. плав. 97 - 100°C.

Пример 119

2-хлор-N,N-диэтил-6-(триметилгермил)бензамид

Раствор 1,3 M втор-BuLi в циклогексане (21,8мл, 28,3ммоль) добавляли по каплям к охлажденному смеси сухого льда и ацетона раствору соединения в соответствии с примером е (4,6г, 21,7ммоль) в ТГФ (60мл), поддерживая температуру ≤-65°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 45 минут, после чего прекращали реакцию путем добавления по каплям (температуру смеси при это поддерживали ≤-65°C) раствора триметилхлоргерманида (5,0г, 32,6ммоль) в ТГФ (30мл). Смесь затем нагревали до 0°C, разбавляли эфиром и подвергали экстракции 10%-ной HCl (дважды), а затем насыщенным водным раствором NaHCO₃. Эфирную фазу высушивали (MgSO₄) концентрировали и подвергали очистке с помощью высокопроизводительной жидкостной хроматографии, используя в качестве подвижной фазы 6%-ный раствор EtOAc в гексане. В результате получали 3,2г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Выход 45%. Темп, плавл. 47 - 48°C.

Пример 120

2-бром-N-(2-метилфенил)-6-(триметилсил)бензамид

Смешивали соединение в соответствии с примером с (0,0035ммоль, 0,95г), 15мл тионилхлорида и 1 каплю ДМФ и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. После этого к ней добавляли толуол (50мл) и упаривали досуха. Эту процедуру повторяли три раза, после чего остаток растворяли в CH₂Cl₂ (50мл), добавляли к полученному раствору 2-метиланилин (0,0035ммоль, 0,39г) и триэтиламин (0,0035ммоль, 0,38г) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь затем промывали 10%-ной HCl и дважды водой, высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Образующееся целевое соединение перекристаллизовывали из смеси гексанов, получая желтовато-коричневое твердое вещество. Темп, плавл. 113 - 115°C.

Пример 121

N-(2-метилфенил)-2-(триметилсилил)бензамид

Соединение в соответствии с примером 120 (0,0021ммоль, 0,75г) и 50мл ТГФ охлаждали до -78°C и перемешивали в атмосфере азота магнитной мешалкой. Добавляли к этой смеси по каплям 1,3 M втор-BuLi (0,0026ммоль, 2мл) в циклогексане. После перемешивания в течение 30 минут добавляли к смеси 20мл 25%-ной лимонной кислоты и трижды подвергали ее экстракции этилацетатом. Экстракты объединяли, промывали рассолом и два раза водой, высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Целевое соединение перекристаллизовывали из смеси этилацетата и гексанов, получая его в виде белого твердого вещества. Выход 45%. Темп, плавл. 117 - 119°C.

Пример 122

2-хлор-N-этил-6-(2-нафталенил)бензамид

Целевое соединение получали путем обработки 2-бромнафталина (0,76г, 3,65ммоль) по общему методу D. Полученный продукт представлял собой белое твердое вещество. Выход 0,68г (60%). Темп, плавл. 182 - 184°C.

Пример 123

N-этил-2-фтор-6-(1-метилциклопентил)бензамид

Кгрубодисперсному металлическому литию (0,44г, 63,0ммоль) в ТГФ (100мл) добавляли при 0°C в атмосфере аргона 4,4'-ди-третбутилфенил (13,27г, 51,0ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 0°C. Смесь затем охлаждали до -78°C и добавляли к ней 1-хлор-1-метилциклопентан (3,0г, 25,3ммоль) в ТГФ (25мл). (1-хлор-1-метилциклопентан, прозрачная маслянистая жидкость с темп. кип. 87-86°C/15 T, получали путем хлорирования 1-метилциклопентанола газообразным HCl). Смесь перемешивали в течение 15 минут и добавляли к ней соединение в соответствии с примером g (5,34г, 25,3ммоль). Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение часа, после чего выливали в воду (250мл). Водный слой трижды подвергли экстракции эфиром. Объединенные экстракты высушивали (MgSO₄) и концентрировали, получая в результате 2-[2-фтор-6-(1-метилциклопентил)фенил]-4,5-дигидро-4,4-диметил-оксазол в виде прозрачной маслянистой жидкости с выходом 40%. Полученный оксазолин подвергали обработке на стадиях 1-4 в соответствии с примером 90. Образующийся целевой продукт перекристаллизовывали из смеси эфира и гексанов, получая в результате белое твердое вещество. Темп, плавл. 116 - 117°C.

Пример 124

N-этил-3-(триметилсилил)-4-пиридинкарбоксамид

Раствор 4-пиридинкарбоновой кислоты (20г, 0,16моля) в 60мл тионилхлорида перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Избыток тионилхлорида отгоняли затем в вакууме, твердый остаток добавляли порциями к смеси 60г 70%-ного водного раствора этиламина и 200мл CH_2Cl_2 при -5°C и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем к ней добавляли воду, органический раствор отделяли, промывали водой, рассолом, высушивали и концентрировали, получая в результате 9,5г сырого N-этил-4-пиридинкарбонсамида.

Раствор M-этил-4-пиридинкарбоксамид в ТГФ подвергали метилированию литийдиизопропиламидом (полученные из диизопропиламина и 2,5M n-BuLi в гексане по способу в соответствии с примерен 250) и затем прекращали реакцию путем добавления TMSCl , как это описано в примере 248, стадия с. Образующееся целевое соединение подвергала очистке с помощью флеш-хроматографии, используя в качестве элюента вначале 20%-ный, а затем 70%-ный этилацетат-гексан, получая в результате белый твердый продукт. Темп, плавл. $93 - 95^\circ\text{C}$

Пример 125

2-хлор-N-(2-фурилметил)-6-(триметилсилил)бензамид 1,0M раствор бис(триметилсилил)амида натрия в ТГФ (7,7мл, 7,7ммоля) добавляли по каплям к раствору соединения в соответствии с примером 32 (2,15г, 7,0ммоля) в ТГФ (30мл). После перемешивания в течение часа добавляли к смеси раствор этилиодида (1,31г, 8,4ммоля) в ТГФ (15мл), перемешивали ее в течение ночи при комнатной температуре и распределяли между этилацетатом к разбавленным водным раствором лимонной кислоты. Органический раствор дважды промывали рассолом, высушивали (MgSO_4) и концентрировали, получая в результате 1,8г целевого соединения в виде янтарного цвета маслянистой жидкости. Выход 77%.

Пример 126

2-хлор-N,N-бис(1-метилэтил)-6-(триметилсилил)бензамид

Соединение в соответствии с примером в (2,47г, 10ммолей), диизопропиламин (2,33г, 22ммоля) и толуол (25мл) обрабатывали по общему методу E2. Сырой продукт перекристаллизовывали из смеси этанола и воды получая в результате 1,75г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Выход 55%. Темп, плавл. $96 - 97,5^\circ\text{C}$

Пример 127

K-этил-14-(метоксиметил)-2-метил-6-(триметилсилил)бензамид Соединение в соответствии с примером 50 (1,33г, 5,0ммолей) и MeI (2,8г, 20ммолей) обрабатывали по общему методу B. Реакционную смесь распределяли затем между этилацетатом и насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органическую фазу промывали рассолом, высушивали (MgSO_4) и концентрировали, получая в результате целевое соединение с количественным выходом в виде маслянистой жидкости.

Пример 128

2-хлор-N-(2-этоксизтил)-N-этил-6-(триметилсилил)бензамид Соединение в соответствии с примером в (4,94г, 20ммолей), 2-этоксизтиламин (3,92г, 44ммоля) и толуол (35мл) обрабатывали по общему методу E1. Сырой продукт перекристаллизовывали из этанола, получая в результате 3,97г N-(2-этоксизтил)-2-хлор-6-(триметилсилил)бензамида в виде белого твердого вещества. Выход 66%. Темп, плавл. $71 - 73^\circ\text{C}$.

1M раствор бис(триметилсилил)амида натрия в ТГФ (7,7мл, 7,7ммоля) добавляли по каплям в течение 5 минут к раствору N-(2-этоксизтил)-2-хлор-6-(триметилсилил)бензамида (2,1г, 7ммолей) в ТГФ (30мл). Полученную смесь перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре, после чего добавляли к ней раствор этилиодида (1,31г, 8,4ммоля) в ТГФ (15мл). При этом происходило выделение небольшого количества тепла. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, после чего распределяли между этилацетатом и разбавленным водным раствором лимонной кислоты. Этилацетатную фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , а затем рассолом, высушивали (MgSO_4) концентрировали, получая в результате 1,9г целевого соединения в виде янтарного цвета маслянистой жидкости. Выход 83%.

Примеры 129 - 134 и 144 - 163

Нижеперечисленные соединения получали путем взаимодействия соединения в соответствии с примером в и соответствующего амина по общему методу E1. Температуры плавления приведены в $^\circ\text{C}$.

Пример	название соединения	темп, плавл.
129	2-хлор-N-циклогексил-6-(триметилсилил)бензамид	198,5 - 220,5
130	N-[2-хлор-3-(триметилсилил)бензоил]-2,6-диметилморфолин	-
131	N-[2-хлор-6-(триметилсилил)бензоил]-2,6-диметилпиперидин	187,5 - 190
132	N-[2-хлор-6-(триметилсилил)бензоил]морфолин	110 - 111,5
133	N-[2-хлор-6-(триметилсилил)бензоил]-4-метилпиперазин	76 - 77,5
134	N-[2-хлор-6-(триметилсилил)бензоил]пиперидин	111 - 113

Примеры 135 – 142

Нижеперечисленные соединения получали путем взаимодействия соединения в соответствии с примером в и соответствующего амина в диоксане, в присутствии небольшогомолярного избытка триэтиламина, осуществляемого вышеописанными методами. Температуры плавления приведены в $^\circ\text{C}$.

5
10
15
20
25
30

Пример	Название соединения	Темп, плавл.
135	2-хлор-N-(2-пиридинметил)-6-(триметилсилил)бензамид	84 - 88
136	2-хлор-N-[(4-метоксифенил)метил]-6-(триметилсилил)бензамид	100 - 103
137	2-хлор-N-[(4-нитрофенил)метил]-6-(триметилсилил)бензамид	131 - 135
138	2-хлор-N-(2-тиенилметил)-6-(триметилсилил)бензамид	120 - 122
139	2-хлор-N-[(3-метоксифенил)метил]-6-(триметилсилил)бензамид	85 - 87
140	2-хлор-N-[3,4,5-триметоксифенил)метил]-6-(триметилсилил)бензамид	120-130
141	2-хлор-N-[(3-нитрофенил)метил]-6-(триметилсилил)бензамид	121 -122
142	2-хлор-N-(цианометил)-6-(триметилсилил)бензамид	145-147
144	N-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)-2-хлор-6-(триметилсилил)бензамид	138-140
145	2-хлор-N-(4-пиридинилметил)-6-(триметилсилил)бензамид	122-125
146	2-хлор-N-(2-метоксиэтил)-6-(триметилсилил)бензамид	75-77
147	2-хлор-N-(2-метил-2-пропенил)-6-(триметилсилил)бензамид	118-121
148	1-[2-хлор-6-(триметилсилил)беюоил]-1,2,3,6-(тетрагидро)пиридин	109-111
149	1-[2-хлор-6-(триметилсилил)бегооил]-2,5-дигидро-2,5-диметил-1Н-пиррол	75-77
150	2-хлор-N-(циклопропилметил)-6-(триметилсилил)бензамид	99-101
151	2-хлор-N-(1-метилпропил)-6-(триметилсилил)бензамид	148-149
152	2-хлор-N-(1-метилпропил)-6-(триметилсилил)бензамид (S)-	148-150
153	N-(2-бромэтил)-2-хлор-6-(триметилсилил)бензамид	101-103
154	2-хлор-N-(2-окси-1-метилэтил)-6-(триметилсилил)бензамид	108-111
155	2-хлор-N-(2-фторэтил)-6-(триметилсилил)бензамид	103-105
156	2-хлор-N-[2-(1-метилэтил)фенил]-6-(триметилсилил)бензамид	92-94
157	2-хлор-N-(2-этоксифенил)-6-(триметилсилил)бензамид	73-76
158	2-хлор-N-(2-циклопентилфенил)-6-(триметилсилил)бензамид	110-113
159	2-хлор-N-(2-метоксифенил)-6-(триметилсилил)бензамид	75-76
160	2-хлор-N-(2-нитрофенил)-6-(триметилсилил)бензамид	88-90
161	2-хлор-N-(1-фенилэтил)-6-(триметилсилил)бензамид	129-132
162	2-хлор-N-(2-метилпропил)-6-(триметилсилил)бензамид	132-133
163	2-хлор-N-циклобутил-6-(триметилсилил)бензамид	145-146

Пример 143

N-этил-N-(оксиметил)-2-метил-6-(триметилсилил)бензамид Соединение в соответствии с примером 127 (0,60г, 2,9ммоль) кипятили с обратным холодильником в смеси ацетонитрила (20мл) и 2н HCl (20мл). Через 2 часа реакция заканчивалась (ход ее контролировался с помощьюгазожидкостной хроматографии). Реакционную смесь охлаждали и распределяли между эфиром к водой. Эфирную фазу концентрировали и подвергали очистке с помощью радиальной хроматографии с использованием в качестве подвижной фазы смеси этилацетата игексанов в соотношении 1 : 4, после чего перекристаллизовывали полученный материал изгексана, получая в результате 160мг целевого соединения в виде твердого вещества. Выход 21%.

Пример 164

2-хлор-1Н-метил-К-(1-метилэтил)-6-(триметилсилил)бензамид

Тионилхлорид (1,5г, 12ммоль) растворяли в 50мл CH₂Cl₂ и к полученному раствору медленно добавляли по каплям соединение в соответствии с примером 154 (растворенное в 50мл CH₂Cl₂). После этого к смеси добавляли каплю ДМФ, перемешивали ее в течение ночи, добавляли воду и подвергали экстракции этилацетатом, получал в результате твердое вещество, которое перекристаллизовывали из 5%-ного этилацетата вгексане. В результате получали 2,2г 2-хлор-N-(2-хлор-1-метилэтил)-6-(триметилсилил)бензамида. Выход 73%. Темп, плавл. 150 - 151°С.

Полученное соединение (1,5г, 5,0ммоль) растворяли в 50мл ТГФ и добавляли к полученному раствору 5,5мл 1М раствора (в ТГФ) третбутоксидка калия (5,0ммоль). После выдерживания смеси в течение 4 часов к ней добавляли воду и подвергали экстракции этилацетатаом. После удаления растворителя получали маслянистую жидкость, по данным; анализа представлявшую собой 2-[2-хлор-6-(триметилсилил)фенил]-4,5-дигидро-4-метилоксазол.

Полученное соединение (2,67г, 10ммоль) и фторборат трметилоксазона (1,5г, 10ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ и перемешивали раствор в течение 18 дней. После этого к нему добавляли эфир и отделяли выпадающий осадок. Полученный продукт, представлявший собой тетрафторборат 2-[2-хлор-6-(триметилсилил)фенил]-4,5-дигидро-3,4-диметилоксазолия, перекристаллизовывали путём повторного растворения в CH₂Cl₂ и добавления эфира до помутнения. Темп, плавл. 150 - 157°С.

Это полученное соединение (1,9г, 5,1ммоль) и цианоборгидрид натрия (0,32г) добавляли к метанолу и перемешивали смесь в течение ночи. После этого ее фильтровали и к маточному раствору добавляли воду. После экстракции этилацетатом и удаления из экстракта растворителя получали маслянистую жидкость, которую растворяли в 50%-ном этилацетате вгексане и фильтровали раствор через силикагель. После удаления растворителя получали маслянистую жидкость, которую подвергали очистке с помощью радиальной хроматографии (20% этилацетат/гексан).

Пример 165

2-хлор-N-[2-пропениламино)карбонил]-6-(триметилсилил)бензамид.

Цианат серебра (3,0г, 20ммоль), высушенный в течение ночи при 140°C, добавляли к сухому толуолу, после чего к смеси добавляли 2-хлор-6-триметилсилилбензоилхлорид (пример в) (2,46г, 10ммоль). После кипячения в

течение 4 часов с обратным холодильником к смеси добавляли аллиламин (0,6г, 10ммоль) и кипятили ее с обратным холодильником в течение ночи. После фильтрации через силикагель для удаления солей серебра растворитель удаляли, получая в результате продукт в виде маслянистой жидкости. После растирания ее с гексаном получали 0,7г целевого соединения в виде твердого вещества. Темп, плавл. 68 - 71°C.

Пример 166

2-хлор-N,N-диэтил-6-[(триметилсилил)метил]бензамид

Соединение в соответствии с примером е (1,0эквивалент) к MeI (3,0эквивалента) обрабатывали по методу А. Полученный сырой продукт подвергали очистке с помощью высокопроизводительной жидкостной хроматографии, используя в качестве подвижной фазы смесь ЕЮ Ас и гексанов в соотношении 1 : 4. В результате получали 5,2г N,N-диэтил-2-хлор-6-метилбензамида в виде желтого твердого вещества. Выход 92%. Темп, плавл. 48 - 49°C.

Полученное соединение (1,0эквивалент) и TMSCl (2,0эквивалента) обрабатывали по методу А и образующееся соединение подвергали очистке с помощью высокопроизводительной жидкостной хроматографии, используя в качестве подвижной фазы смесь EtOAc и гексанов. В результате получали 2,1г целевого соединения в виде прозрачной жидкости. Выход 59%.

Пример 167

2-хлор-N-окси-N-(1-метилэтил)-6-(триметилсилил)бензамид

Целевое соединение получали путем взаимодействия соединения в соответствии с примером в и изопропилгидроксиламингидрохлорида в диоксане в присутствии двух эквивалентов триэтиламина с помощью вышеописанных способов аминирования. Темп, плавл. 175 - 179°C.

Пример 168

2-хлор-N-окси-N-(1-метилэтил)-6-(триметилсилил)бензамид, комплекс с гидроксидом железа (1 : 1)

Соединение в соответствии с примером 167 (0,47г, 1,6ммоль) добавляли к 40мл 0,5М раствора ацетата натрия. К полученной суспензии добавляли ацетон до общего объема 80мл. После легкого подогрева смеси образовывался гомогенный раствор, к которому добавляли хлорид железа (0,44г, 1,6ммоль), растворенный в 10мл воды. При этом происходило выпадение коллоидного осадка. После отгонки ацетона выпадал осадок, который хорошо отфильтровывался. После сушки в вакууме в течение ночи этого осадка получали 0,50г целевого соединения. Темп, плавл. 260°C.

Пример 169

Этиловый эфир 2-хлор-N-этил-6-(триметилсилил)бензолкарбоксимидотиоикислоты

Раствор 9,66г (36ммоль) соединения в соответствии с примером 76 и 40мл тетрафторбората триметиллоксония (1,0М, 40ммоль) выдерживали в течение ночи при комнатной температуре. После этого смесь упаривали до объема 40мл и добавляли к ней 300мл эфира, в результате чего происходило выпадение осадка продукта, который был идентифицирован как комплекс M-[[2-хлор-6-(триметилсилил)фенил](этилтио)метил]этанамин с тетрафторборатгидратом (1 : 1). Выход 9,5г. Темп, плавл. 160 - 161°C.

К 3,87г этого соединения (10ммоль) в 100мл CH₂Cl₂ добавляли 1,5г (15ммоль) триэтиламина. После выдержки в течение нескольких минут смесь подвергали экстракции 100мл воды. После удаления из органической фазы растворителя получали продукт в виде маслянистой жидкости. После очистки его с помощью радиальной хроматографии (10% этилацетат в гексане) получали 2,5г чистой маслянистой жидкости.

Пример 170

N-(1H-бензотриазол-1-илфенилметил)-2-хлор-6-(триметилсилил)бензамид

Смесь 2-хлор-6-триметилсилилбензамида (2,27г, 10ммоль), который легко может быть получен путем взаимодействия соединения в соответствии с примером в и гидроксида аммония, бензальдегида (1,1г, 10ммоль) и бензотриазола (1,2г, 10ммоль) кипятили в течение 5 дней в толуоле с обратным холодильником и ловушкой Дина-Старка для удаления воды. После удаления растворителя получали маслянистую нидкость, которая кристаллизовалась при стоянии. После перекристаллизации из этилацетата получали 0,5г целевого соединения. Темп, плавл. 184 - 186°C.

Пример 171

2-хлор-N-(2-хлор-1-метилэтил)-6-(триметилсилил)бензамид

Это соединение получили на первой стадии примера 164. Темп, плавл. 150-151°C.

Пример 172

2-хлор-N-этил-N-(метилтио)-6-(триметилсилил)бензамид

Соединение в соответствии с примером 45 (2,55г, 10ммоль) растворяли в 50мл сухого ТГФ и добавляли к полученному раствору N-тиометилфталимид (1,93г, 10ммоль), а затем 12мл 1M LiN(TMS)₂ в ТГФ (12ммоль). Все операции проделывали в атмосфере азота. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре полученный продукт по данным газовой хроматографии и масс-спектроскопии представлял собой смесь целевого соединения и фталимида. К этой смеси добавляли воду и подвергали ее экстракции этилацетатом. После удаления растворителя получали полутвердый продукт. При добавлении к нему 15%-ного этилацетата в гексане выпадал осадок, который отфильтровывали и отбрасывали, маточный раствор подвергали очистке с помощью радиальной хроматографии (15%-ный этилацетат в гексане). В результате получали 0,2г целевого соединения.

Пример 173

2-хлор-N-(изопропиламинокарбонил)-6-(триметилсилил)бензамид

К 0,1моля 2-хлор-6-(триметилсилил)бензамида, полученного путем взаимодействия соединения в соответствии с примером в гидроксидом аммония, в этилендихлориде добавляли 1,2 эквивалента оксалилхлорида и две капли ДМФ. После кипячения в течение к ночи с обратным холодильником растворитель отгоняли и остаток в виде маслянистой жидкости перегоняли с шариковым дефлегматором при 0,2мм (87 - 92°C), получая в результате 21г (84%) изоцианата. Важно, чтобы в реакционную смесь не попадала влага. В противном случае образуется главным образом амид.

2-хлор-6-триметилсилилбензоилизоцианат (1,3г, 5ммоль) растворяли в 40мл толуола и к полученному раствору добавляли изопропиламин (1г) в течение 30 секунд, после перемешивания в течение 30 минут растворитель удаляли, получая в виде остатка маслянистую жидкость. Эту маслянистую жидкость растворяли в гексане и охлаждали сухим льдом, получая в результате 1,2г кристаллов целевого соединения. Темп, плавл. 113 - 116°C.

Пример 174

2-хлор-N-(метилтио)-6-(триметилсилил)бензамид

К 1,1г 2-хлор-6-(триметилсилил)бензамида, полученного из соединения в соответствии с примером в гидроксиде аммония, (5ммоль) в 50мл ТГФ добавляли 5,5мл 1М (в ТГФ) раствора третбутоксиде калия (5,5ммоль), а затем 0,95г N-тиометилмталимида (5ммоль). После стояния в течение ночи реакционная смесь по данным газовой хроматографии и масс-спектрологии состояла из продукта и исходного бензамида в соотношении 50 : 50. К этой смеси добавляли воду и проводили экстракцию этилацетатом. После удаления из органической фазы растворителя получали полутвердый продукт. В результате растирания его с 50мл 15%-ного этилацетата в гексане выпадал твердый осадок, который отфильтровывали и собирали. Маточный раствор подвергали очистке с помощью радиальной хроматографии (20%- ный этилацетат в гексане). Отбирали первую фракцию и после отгонки растворителя получали маслянистую жидкость, которая кристаллизовалась при растирании в гексаном. В результате получали 0,3г целевого соединения. Темп, плавл. 92 - 94°C.

Пример 175

2,2,2-трихлор-N-[2-хлор-6-(триметилсилил)фенил]ацетамид

К раствору 53,0г (215ммоль) соединения в соответствии с примером в 500мл ацетона добавляли 15,3г (235ммоль) азиде натрия 50мл воды. Смесь перемешивали в течение 15 минут, после чего выделения газа начинало затухать. Смесь затем кипятили в течение 22 часов с обратным холодильником, отгоняли ацетон в вакууме и остаток распределяли между эфиром и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали (MgSO₄) и фильтровали через силикагель. Фильтрат упаривали в вакууме, получая в результате 42,8г (100%) бесцветной маслянистой жидкости, идентифицированной как 2-(триметилсилил)-6-хлоранилин.

К раствору 2,0г (10,0ммоль) этого соединения и 0,8г (10,1ммоль) пиридина в 30мл сухого ТГФ добавляли 1,82г (10,0ммоль) трихлорацетилхлорида. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 часов, после чего распределяли между эфиром и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали (MgSO₄) и фильтровали через силикагель. Фильтрат упаривали в вакууме и остаток растирали со смесью эфира и гексана, получая в результате 2,9г целевого соединения в виде белых кристаллов. Темп, плавл. 188,5 - 189°C.

Пример 176

2-бром-N-этил-6-(триметилсилил)бензамид

Соединение в соответствии с примером d (38,19г, 0,13моля) подвергали взаимодействию с 70%-ным водным раствором этиламина (53мл) по общему методу E1 и образующийся продукт перекристаллизовывали из метилциклогексана, получая в результате целевое соединение в виде бледных желтовато-коричневых кристаллов с выходом 92%. Темп, плавл. 121 - 122°C.

Пример 177

2-хлор-N-этил-4-(триметилсилил)-3-тиофенкарбоксамида

Смесь 3-тиофенкарбоновой кислоты (20г, 178ммоль), тионилхлорида (30мл) и ДМФ (5 капель) перемешивали в течение ночи, после чего концентрировали в вакууме и несколько раз отгоняли из толуола для удаления следов избытка тионилхлорида. После этого к смеси полученного хлорангидрида кислоты к этиламингидрохлорида в толуоле (5мл) и CH₂Cl₂ (50мл) добавляли по каплям пиридин (31,64г, 400ммоль). После перемешивания в течение часа смесь прорывали сначала 10%-ной HCl, а затем водой, высушивали (MgSO₄), концентрировали и перекристаллизовывали из смеси этилацетата и гексанов, получая в результате 14,9г N-этил-3-тиофенкарбоксамида в виде желтовато-коричневого твердого вещества. Выход 76%. Темп, плавл. 115-117°C.

Раствор 1,3М втор-BuLi в циклогексане (44мл, 57,2ммоль) добавляли по каплям к охлажденному до -78°C раствору N-этил-3-тиофенкарбоксамида (4,04г, 26ммоль) и TMEDA (6,65г, 57,2ммоль) в ТГФ (100мл). После перемешивания в течение 30 минут при -78°C к реакционной смеси добавляли по каплям раствор гексахлорэтана (13,54г, 57,2ммоль) в ТГФ (20мл), нагревали ее в течение часа до комнатной температуры, прекращали реакцию путем добавления разбавленного водного раствора лимонной кислоты и подвергали экстракции EtOAc (3 x). Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO₄) концентрировали и подвергали очистке с помощью высокопроизводительной жидкостной хроматографии, используя в качестве подвижной фазы смесь EtOAc и гексанов. В результате получали 2,8г N-этил-2-хлор-3-тиофенкарбоксамида в виде желтой маслянистой жидкости. Выход 57%.

Раствор 1,3М втор-BuLi в циклогексане (16,15мл, 21ммоль) добавляли по каплям к охлажденному (-100°C)

смесью эфира и жидкого азота раствору 14-этил-2-хлор-3-тиофенкарбоксамида (1,90г, 10ммоль) и TMEDA (3,17мл, 21ммоль) в ТГФ (100мл). После перемешивания в течение 30минут при -100°С к реакционной смеси добавляли TMSCl (2,28г, 21ммоль) в один прием, нагревали ее в течение часа до -25°С, прекращали реакцию путем добавления разбавленного водного раствора лимонной кислоты и подвергали экстракции EtOAc (3 х). Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO₄), концентрировали и подвергали очистке с помощью высокопроизводительной жидкостной хроматографии, используя в качестве подвижной фазы смесь EtOAc и гексанов в соотношении 3 : 17. В результате получали 0,3г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Выход 11%. Темп, плавл. 46 - 48° С.

Пример 178

N-этил-2-(триметилсилил)-1 Н-пиррол-1 -карбоксамид

60%-ный NaN в минеральном масле (1,8г, 45ммоль) добавляли к охлажденному ледяной водой раствору пиррола (2,01г, 30ммоль) в ТГФ (100мл) в течение 15минут. Через час реакционную смесь охлаждали до -78°С и добавляли к ней этилизоцианат (1,78г, 25ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи, после чего распределяли между эфиром и разбавленным водным раствором лимонной кислоты. Эфирную фазу высушивали (MgSO₄), фильтровали через силикагель, концентрировали и остаток перекристаллизовывали из смеси эфира и гексанов, получая в результате пиррол-1-(Н-этилкарбоксамида) с выходом 39%.

1,3М втор-BuLi в циклогексане (18,5мл, 24ммоль) добавляли по каплям к охлажденному смеси сухого льда и ацетона раствору пиррол-1-(Н-этилкарбоксамида) (1,38г, 10ммоль) и 2,2,6,6-тетраметилшеридина (1,55г, 11ммоль) в ТГФ (50мл). После перемешивания в течение 30 минут при -78°С добавляли в один прием 1,68г (15ммоль) TMSCl. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение 30минут, после чего прекращали реакцию, добавляя разбавленный водный раствор лимонной кислоты, и проводили экстракцию (трижды) этилацетатом. Объединенные органические растворы высушивали (MgSO₄), концентрировали и остаток перекристаллизовывали из смеси эфира и гексанов, получая в результате 0,8г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Выход 38%. Темп, плавл. 100 - 103°С.

Пример 179

2-хлор-6-(диметил-2-пропенилсилил)-N-этилбензамид

Раствор 1,3 М втор-BuLi в циклогексане (10,5мл, 13,6ммоль) добавляли по каплям к охлажденному смеси сухого льда и ацетона раствору TMEDA (1,0мл, 6,5ммоль) в ТГФ (10мл), а затем, также по каплям добавляли раствор соединения в соответствии с примером f (1,0г, 5,45ммоль) в ТГФ (10мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°С в течение 30минут, после чего добавляли к ней аллилдиметилхлорсилан (10,9ммоль) и перемешивали ее при этой температуре в течение 2,5часа. Смесь затем нагревали до -30°С, прекращали реакцию путем добавления разбавленного водного раствора лимонной кислоты, разбавляли ее водой и подвергали экстракции (дважды) EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO₄), концентрировали и остаток подвергали очистке с помощью высокопроизводительной жидкостной хроматографии, используя в качестве подвижной фазы смесь EtOAc и циклогексана в соотношении 1 : 19. В результате получали целевое соединение в виде белого твердого вещества с темп, плавл. 61 - 63°С.

Пример 180

2-хлор-6-[диэтил(1-метилэтил)силил]-N-этилбензамид

Целевое соединение получали таким же образом, как это описано в примере 179, используя в качестве исходного материала изопропилдиметилхлорсилан. Выход 62%. Темп, плавл. 98 - 100°С.

Пример 181

2-хлор-6-(циклогексилдиметилсилил)-N-этилбензамид

Целевое соединение получали таким же образом, как это описано в примере 175, используя в качестве исходного материала циклогексилдиметилхлорсилан. Выход 71%. Темп, плавл. 111 - 113°С.

Пример 182

2-хлор-6-(диметилоктилсилил)-N-этилбензамид

Целевое соединение получали таким же образом, как это описано в примере 179, используя в качестве исходного материала октилдиметилхлорсилан. Выход 78%. Темп, плавл. 62 - 63°С.

Пример 183

2-(бицикло[2.2.1]гепт-2-илдиметилсилил)-6-хлор-N-этилбензамид

Целевое соединение получали таким же образом, как это описано в примере 179, используя в качестве исходного материала 2-бициклогептилдиметилхлорсилан. Выход 58%. Темп, плавл. 124 - 125°С.

Пример 184

2-хлор-6-(диметилфенилсилил)-N-этилбензамид

Целевое соединение получали таким же образом, как это описано в примере 179, используя в качестве исходного материала фенилдиметилхлорсилан. Выход 44%. Темп, плавл. 89 - 91°С.

Пример 185

2-хлор-6-[(1,1 -диметилэтил)диметилсилил]-N-этилбензамид

Целевое соединение получали таким же образом, как это описано в примере 179, используя в качестве исходного материала трет-бутилдиметилхлорсилан. Выход 28%. Темп, плавл. 140 - 142°С.

Пример 186

2-(1,1-диметилэтил)-N-этил-N-(1-метокси-2,2-диметилпропил)бензамид

Смесь 2-третбутилбензойной кислоты (15,7г, 86,2ммоль) и тионилхлорида (19,3мл, 265ммоль) перемешивали в течение дня при комнатной температуре, после чего концентрировали и остаток дважды

перегоняли из толуола в вакууме. К раствору полученного сырого 2-третбутилбензоилхлорида в толуоле (30мл) добавляли соединение в соответствии с примером к (19,94г, 176,5ммоль), смесь нагревали в течение 3 часов при 100°C и затем в течение ночи перемешивали при комнатной температуре. После этого смесь охлаждали на бане с ледяной водой и добавляли к ней EtOAc (13,4г, 132,4ммоль), а затем по каплям метанол (5,65г, 176,6ммоль), перемешивали ее при комнатной температуре до окончания реакции, ход которой контролировали с помощьюгазожидкостной хроматографии, и распределяли между эфиром и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Эфирный экстракт высушивали (MgSO₄), концентрировали и подвергали остаток очистке с помощью флеш-хроматографии, используя в качестве подвижной фазы смесь EtOAc и гексанов в соотношении 1 : 9. В результате получали 20,6г целевого соединения в виде бледно-желтой маслянистой жидкости. Выход 77%

Пример 187

N-этил-N-(1-метокси-2,2-диметилпропил)-2-(триметилсилил)бензамид

Раствор соединения в соответствии с примером к (30г, 265ммоль) в CH₂Cl₂ (60мл) добавляли к охлажденному ледяной водой раствору бензоилхлорида (36г, 256ммоль) в CH₂Cl₂ (180мл). Охлаждающую баню затем удаляли. При этом наблюдалось умеренное выделение тепла. Через час реакционную смесь охлаждали на бане с ледяной водой, добавляли к ней в один прием Et₃N (4,44г, 43,9ммоль) и затем по каплям метанол (2,55г, 73,7ммоль). При этом происходило выпадение осадка. Образующуюся смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, после чего распределяли между эфиром и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Эфирную фазу высушивали (MgSO₄), концентрировали и остаток перегоняли с шариковым дефлегматором в вакууме, получая в результате 61,23г чистого M-этил-M-(1-метокси-2,2-диметилпропил)бензамида в виде маслянистой жидкости. Выход 96%.

Раствор 1,3М втор-BuLi в циклогексане (140,6мл, 182,8ммоль) добавляли по каплям к охлажденному смесью сухого льда и ацетона раствору N-этил-N-(1-метокси-2,2-диметилпропил)бензамида (35г, 140,6ммоль) и TMEDA (25,44мл, 168,6ммоль) в ТГФ (260мл), поддерживая температуру ≤ -60°C. Образующийся желтый раствор перемешивали в течение часа при -78 °C, после чего вводили через канюлю в охлажденный смесью сухого льда и ацетона раствор TMSCl (26,72мл, 210,6ммоль) в ТГФ (140мл) с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала -55°C. Смесью затем нагревали до 0°C и распределяли между эфиром и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Эфирную фазу высушивали (MgSO₄), концентрировали и перегоняли с шариковым дефлегматором в вакууме, получая в результате 44,8г целевого соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. Выход 99%. Темп. плавл. 76 - 78°C.

Пример 188

2-[(1,1-диметилэтил)метиламино]-N-этилбензамид

70%-ную хлорную кислоту (22,5г, 157ммоль) добавляли по каплям к охлажденному ледяной водой раствору антралина (9,53г, 80ммоль) и третбутанола (5,93г, 80ммоль). Смесью перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего разбавляли эфиром. При этом образовывалась суспензия. Твердую фазу отфильтровывали и высушивали в вакууме, получая в результате 16,0г перхлората антралина в виде белого твердого вещества.

N-третбутилантраилилперхлорат (15,6г, 56,6ммоль) добавляли порциями к раствору триэтиламина (17,2г, 170ммоль) в CH₂Cl₂ (150мл). Смесью перемешивали при комнатной температуре в течение часа, после чего концентрировали до небольшого объема, остаток растирали с эфиром и фильтровали для удаления солей. Фильтрат концентрировали и перегоняли в вакууме, получая в результате 1,8г N-третбутил-β-лактама в виде желтой маслянистой жидкости. Темп. кип. 89-90°C при 0,2 тор.

Полученный M-третбутил-р-лактама (0,52г, 3ммоль) добавляли к 70%-ному водному раствору EtNH₂ (0,68г, 9ммоль) и CH₂Cl₂ (50мл). После перемешивания в течение 3 дней при комнатной температуре смесь концентрировали и остаток перекристаллизовывали из смесигексанов, получая в результате 0,61г N-этил-2-(N-трет-бутиламино)бензамида в виде белого твердого вещества. Темп. плавл. 37 - 40°C.

Смесью этого соединения, карбоната калия (0,4г, 2,86ммоль) и метилиодида (0,45г, 3,15ммоль) в ДМФ (10мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего распределяли между эфиром и водой. Эфирную фазу высушивали (MgSO₄), концентрировали и подвергали очистке с помощью радиальной хроматографии, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и гексанов в соотношении 3:7, после чего полученный продукт перекристаллизовывали из смесигексанов, получая в результате 100мг целевого соединения в виде белого твердого вещества. Темп. плавл. 45 - 48°C.

Пример 189

2-хлор-6-[(1,1-диметилэтил)метиламино]-N-этил-N-метилбензамид

Раствор N-третбутил-р-лактама (1,1г, 6,3ммоль), получение которого описано в примере 186, и N-этил-N-метиламина (1,2г, 20,8ммоль) в CH₂Cl₂ (50мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего растворитель отгоняли и остаток подвергали очистке с помощью радиальной хроматографии, используя в качестве подвижной фазы смесь EtOAc и циклогексана. В результате получали 1,277г N-этил-N-метил-2-(N-третбутиламино)бензамида в виде оранжевой маслянистой жидкости. Выход 86%.

Смесью полученного N-этил-N-метил-2-(M-третбутиламино)бензамида (1,89г, 8,1ммоль), карбоната калия (2,2г, 15,3ммоль) и метилиодида (2,3г, 16,2ммоль) в ДМФ (40мл) нагревали в течение ночи при 40°C, после чего распределяли между EtOAc и водой. EtOAc-фазу высушивали (MgSO₄), концентрировали и подвергали очистке с помощью высокопроизводительной жидкостной хроматографии, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и циклогексана в соотношении 1 : 4. В результате получали 1,923г N-этил-N-метил-2-(N-метил-N-третбутиламино)бензамида в виде желтой маслянистой жидкости. Выход 96%.

1,3М раствор втор-BuLi в циклогексане (3,7мл, 4,8ммоль) добавляли по каплям к охлажденному смесью

сухого льда и ацетона раствору TMEDA (0,7мл, 4,8ммоль) в ТГФ (10мл), а затем, также по каплям, раствор М-этил-К-метил-2-(М-метил-К-третбутиламино)бензамида (1,0г, 4,0ммоль) в ТГФ (5мл). Реакционную смесь нагревали в течение непродолжительного времени до -30°C, затем охлаждали до -78°C и перемешивали при этой температуре в течение 15 минут. После этого к ней добавляли раствор гексахлорэтана (2,8г, 12,1ммоль) в ТГФ (5мл), перемешивали в течение часа при -78 °C, нагревали до -30°C, разбавляли водой и подвергали экстракции (дважды) EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO₄), концентрировали и остаток подвергали очистке с помощью высокопроизводительной жидкостной хроматографии, используя в качестве подвижной фазы смесь EtOAc и циклогексана в соотношении 1 : 4. В результате получали 528мг целевого соединения в виде желтой маслянистой жидкости. Выход 46%.

Пример 190

2-хлор-6-[(1,1-диметилэтил)метиламино]-N-этилбензамид

1,3М раствор втор-BuLi в циклогексане (5,7мл, 7,5ммоль) добавляли по каплям к охлажденному смеси сухого льда и ацетона раствору TMEDA (0,5мл, 3,6ммоль) в ТГФ (10мл), а затем, также по каплям раствор соединения в соответствии с примером 188 (0,7г, 3,0ммоль) в ТГФ (5мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при -78°C, после чего нагревали до -30°C, разбавляли водой и подвергали экстракции (дважды) EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO₄), концентрировали и подвергали очистке с помощью высокопроизводительной жидкостной хроматографии, используя в качестве подвижной фазы смесь EtOAc и циклогексана в соотношении 3 : 17. В результате получали 435мг целевого соединения в виде желтого твердого вещества. Выход 61%. Темп, плавл. 106 - 108°C.

Пример 191

N-этил-2-[(1,1-диметилэтил)метиламино]-6-метилбензамид

1,3М раствор втор-BuLi в циклогексане (9,8мл, 12,8ммоль) добавляли по каплям к охлажденному смеси сухого льда и ацетона раствору TMEDA (0,6мл, 3,8ммоль) в ТГФ (10мл), а затем, также по каплям, раствор соединения в соответствии с примером 188 (0,75г, 3,2ммоль) в ТГФ (5мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при -78°C, затем добавляли к ней в один прием метилиодид (2,3г, 16ммоль), перемешивали в течение 2,5 часа при -78°C, нагревали до -30°C, разбавляли водой и подвергали экстракции (дважды) EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO₄), концентрировали и подвергали очистке с помощью высокопроизводительной хроматографии, используя в качестве подвижной фазы смесь EtOAc и циклогексана в соотношении 1 : 4. В результате получали 146мг целевого соединения в виде желтоватого твердого вещества. Выход 18%. Темп, плавл. 101 - 103°C.

Пример 192

2-хлор-6-[(1,1-диметилэтил)амино]-N-этилбензамид

Смесь 2-хлор-6-фторбензальдегида (39,1г, 625ммоль) и NaN₃ (81,2г, 1249ммоль) в ДМСО (900мл) медленно, в течение 2 часов, нагревали до 75°C. Затем температуру повышали до 100°C и выдерживали при этой температуре до окончания реакции образования хлорантранила (примерно 3ч), ход которой контролировали с помощью ¹H-ЯМР ароматической области. Полученные темный раствор распределяли между водой (2л) и эфиром и фильтровали через целит для разрушения эмульсии. Водный слой подвергали экстракции дополнительным количеством эфира. Объединенные органические экстракты промывали водой, высушивали (MgSO₄), концентрировали и перегоняли с шариковым дефлегматором, получая в результате 81,65г хлорантранила в виде желтоватого твердого вещества. Выход 85%. Темп, плавл. 45 - 47°C.

Смесь полученного хлорантранила (81,65г, 532ммоль) и третбутанола (43,4г, 586ммоль) нагревали до образования раствора, после чего охлаждали смесью сухого льда и ацетона, добавляя при охлаждении 70%-ную хлорную кислоту с такой скоростью, чтобы температура не превышала 35°C. После окончания добавления охлаждающую баню удаляли, и реакция с выделением тепла протекала в течение примерно одного часа, причем при этом образовывался осадок. Через 2 часа смесь охлаждали смесью сухого льда и ацетона и суспендировали в эфире (100мл). Соли отфильтровывали, промывали сухим эфиром и высушивали в вакууме, получая в результате 155,91г перхлората N-третбутилхлорантранилия в виде желтоватого твердого вещества. Выход 95 %.

Полученный перхлорат N-третбутилхлорантранилия (155,91г, 503ммоль) добавляли порциями через трубку гуча к охлажденному ледяной водой раствору Et₃N (152,7г, 1509ммоль) в CH₂Cl₂ (1л). Образующийся раствор янтарного цвета перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, после чего концентрировали до небольшого объема, разбавляли сухим эфиром (500мл), фильтровали для удаления солей и концентрировали, получая в результате 101,11г целевого β-лактама в виде золотистого цвета маслянистой жидкости. Выход 96%.

Раствор полученного β-лактама (101,11г, 483ммоль) в эфире (100мл) добавляли по каплям к охлажденному ледяной водой 70%-ному водному раствору EtNH₂ (465г, 7233ммоль), поддерживая температуру смеси < 20°C. Смесь затем перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, разбавляли водой и подвергали экстракции (трижды) эфиром. Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO₄), концентрировали до небольшого объема, суспендировали остаток в смеси гексанов (1л) и фильтровали, получая в результате 111,75г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Выход 91%. Темп, плавл. 139 - 140°C.

Пример 193

2-хлор-N-этил-4-формил-6-(триметилсилил)бензамид

Смесь 2-хлор-4-бромбензойной кислоты (5,0г, 21,2ммоль) и гексаметилдисилазана (5,0мл, 23,7ммоль) нагревали в течение 3 часов при 135 °C, после чего перегоняли в вакууме, получая в результате 6,32г О-триметилсилил-2-хлор-4-бромбензоата в виде бесцветной маслянистой жидкости. Выход 97%.

2,5М раствор втор-BuLi в смесигексанов (3,25мл, 8,13ммоль) добавляли к охлажденному смесью сухого льда и ацетона раствор 2,2,6,6-тетрамилпиперидина (1,20г, 8,5ммоль) в ТГФ (6мл). Полученный раствор перемешивали в течение 15 минут при -78°C, после чего охлаждали его до -100°C смесью эфира к жидкого азота и медленно добавляли к нему по каплям раствор 0-триметилсилил-2-хлор-4-бромбензоата (2,00г, 6,5ммоль) в ТГФ (6мл), поддерживая температуру реакционной смеси $\leq -35^\circ\text{C}$. Смесью затем перемешивали в течение 15 минут при -100°C, выливали в разбавленный водный раствор лимонной кислоты и подвергали экстракции (дважды) эфиром. Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO_4) и концентрировали, получая в результате сырую 2-хлор-4-бром-6-триметилсилилбензойную кислоту в виде золотистой маслянистой жидкости.

Полученную 2-хлор-4-бром-6-триметилсилилбензойную кислоту разбавляли тионилхлоридом (3мл, 41,1ммоль) и нагревали. После прекращениягазовыделения раствор концентрировали и остаток дважды перегоняли из толуола в вакууме для

удаления избытка тионилхлорида. Остаток в виде темной маслянистой жидкости растворяли в толуоле (12мл), добавляли к полученному раствору соединение в соответствии с примером к (2,2г, 19,5ммоль) и смесь нагревали до 100°C до завершения реакции, ход которой контролировали с помощьюгазожидкостной хроматографии. Образующуюся реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли к ней в один прием Et_3N (1,32г, 13,0ммоль) и затем по каплям метанол (0,62г, 19,4ммоль), нагревали до комнатной температуры и выдерживали до окончания реакции, ход которой контролировали с помощьюгазожидкостной хроматографии, после чего разбавляли эфиром и подвергали экстракции насыщенным водным раствором K_2HCO_3 . Органическую фазу высушивали (MgSO_4), концентрировали и остаток растворяли в смесигексанов.гексановый раствор охлаждали до -78°C, фильтровали для удаления нерастворимых примесей, концентрировали и подвергали очистке с помощью радиальной хроматографии, используя в качестве подвижной фазы смесь EtOAc и гексанов в соотношении 1 : 43. В результате получали 820мг N-этил-N-(1-метокси-2,2-диметилпропил)-2-хлор-4-бром-6-(триметилсилил)бензамида в виде желтой маслянистой жидкости.

Раствор N-этил-N-(1-метокси-2,2-диметилпропил)-2-хлор-4-бром-6- (триметилсилил)бензамида (820мг, 1,89ммоль) в ТГФ (2мл) добавляли по каплям к охлажденному смесью сухого льда и ацетона 2,5 М раствору н-BuLi в смесигексанов (1мл, 2,5ммоль) в ТГФ (2мл). Образующийся красный раствор перемешивали в течение 15 минут при -78°C и затем добавляли в один прием ДМФ (500мл, 6,5ммоль). Через 5 минут после этого реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 и дважды подвергали экстракции эфиром. Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO_4) и концентрировали, после чего раствор полученного защищенного амида в ацетоне (5мл) смешивали с 6 н HCl и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Образующуюся смесь выливали в насыщенный водный, раствор NaHCO_3 и подвергали экстракции (дважды) эфиром. Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO_4), концентрировали и подвергали очистке с помощью радиальной хроматографии, используя в качестве подвижной фазы смесь EtOAc и гексанов в соотношении 3 : 7. В результате получали 220мг целевого соединения в виде белого твердого вещества. Выход 40%. Темп, плавл. 95 - 97°C.

Пример 194

2-[(1,1-диметилэтил)сульфонил]-К-этил-6-форбензамид

Смесь 2-метил-2-пропантиола (2,7г, 30ммоль), соединения в соответствии с примером г (3,17г, 15ммоль) и NaN (0,79г, 33ммоль) в ТГФ (100мл) перемешивали

в течение дня при комнатной температуре, после чего кипятили в течение дня с обратным холодильником. Затем реакцию прекращали путем добавления насыщенного водного раствора NaHCO_3 (50мл) и проводили экстракцию (трижды, порциями по 50мл) EtOAc . Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO_4), концентрировали и подвергали очистке с помощью высокопроизводительной жидкостной хроматографии, используя в качестве подвижной фазы смесь EtOAc и гексанов в соотношении 1:4. В результате получали 3,5г 2-[2-фтор-6-(1,1-диметилэтилтио)фенил]-4,4-диметил-2-оксазолина в виде желтой маслянистой жидкости. Выход 83%.

Таким же образом, как это описано в примере 6, 2-[2-фтор-6-(1,1-диметилэтилтио)фенил]-4,4-диметил-2-оксазолин (3,5г, 12,5ммоль) переводили в N-этил-2-фтор-6-(1Д-диметилтио)бензамид, который получали в виде белого твердого вещества. Темп, плавл. 107 - 109°C.

Охлажденный до 0°C раствор М-этил-2-фтор-6-(1Д-диметилэтилтио)бензамида (3,45г, 13,51ммоль) в метаноле (100мл) смешивали с находящимся при этой же температуре раствором $\text{OXONE}^\circledast$ (8,31г, 13,51ммоль) в воде (100мл). Смесью перемешивали в течение 2 минут, после чего выливали в 25%-ный водный раствор метабисульфита (100мл) и трижды подвергали экстракции эфиром порциями по 100мл. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, а затем водой, высушивали (MgSO_4), концентрировали и перекристаллизовывали из смеси этилацетата и гексанов, получая в результате 2,2г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Выход 60%. Темп, плавл. 114 - 116°C.

Пример 195

N,N-диэтил-2-[(1,1-диметилэтил)сульфинил]-6-фторбензамид Целевое соединение получали таким не образом, как это описано в примере 194, к подвергали его очистке с помощью радиальной хроматографии, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и гексанов в соотношении 1 : 1. Полученный продукт представлял собой зеленую маслянистую жидкость.

Пример 196

N-(1-метилэтил)-2-[(1,1-диметилэтил)сульфонил]-6-фторбензамид Полученное соединение получали таким же образом, как это описано в примере 194, и подвергали его очистке путем перекристаллизации из смеси эфира и гексанов. Полученный продукт представлял собой белое твердое вещество. Темп, плавл. 120 - 135°C.

Пример 197

N-(2-хлорэтил)-2-фтор-6-(2-этилфенил) бензамид 2,5М раствор н-бутиллития в циклогексане (6,4мл, 16ммоль) добавляли по каплям к охлажденному смеси эфира и жидкого азота раствору 2-бромтолуола (2,74г, 16ммоль) в ТГФ (100мл), поддерживая температуру $\leq -85^{\circ}\text{C}$. Полученный раствор вводили через канюлю в охлажденный смесь эфира и жидкого азота раствор соединения в соответствии с примером j (2,93г, 16ммоль) в ТГФ (25мл). Смесь нагревали до -60°C , выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 и трижды подвергали экстракции эфиром, порциями по 100мл. Объединенные органические экстракты промывали водой (дважды порциями по 25мл), высушивали (MgSO_4), концентрировали и остаток подвергали очистке с помощью высокопроизводительной жидкостной хроматографии, используя в качестве подвижной фазы смесь EtOAc и гексанов в соотношении 3:7. В результате получали 3,2г 2-[2-фтор-6-(2-метилфенил)]-2-оксазолина в виде белого твердого вещества. Выход 78%. Темп, плавл. 65 - 86°C.

Через раствор 2-[2-фтор-6-(2-метилфенил)]-2-оксазолина (3,2г, 12,5ммоль) в эфире (50мл) пропускали избыток газообразного HCl . Реакционную смесь перемешивали затем в течение ночи и вызывали кристаллизацию путем добавления смеси гексанов. В результате получали 2,4г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Выход 51%. Темп, плавл. 78 - 61°C.

Пример 198

N-(2-хлорэтил)-2-[(1,1-диметилэтил)сульфинил]-6-фторбензамид

LiH (0,12г, 16ммоль) добавляли осторожно к раствору 1,1-диметилэтандиола (1,44г, 16ммоль) в ТГФ (100мл). После прекращения газовой выделения к смеси добавляли в один прием соединение в соответствии с примером j (2,93г, 16ммоль), кипятили ее в течение ночи с обратным холодильником, после чего охлаждали и распределяли между эфиром и насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Эфирную фазу высушивали (MgSO_4) и концентрировали. Остаток растворяли в эфире и пропускали через полученный раствор избыток газообразного HCl . Смесь перемешивали в течение ночи, после чего вызывали кристаллизацию путем добавления гексанов. В результате получали 2,2г N-(2-хлорэтил)-2-фтор-6-(1,1-диметилэтилтио)бензамида в виде белого твердого вещества. Выход 47%.

Охлажденный до 0°C раствор K-(2-хлорэтил)-2-фтор-6-(1,1-диметилэтилтио)бензамида (2,0г, 7,0ммоль) в метаноле (50мл) смешивали с находящимся при этой же температуре раствором $\text{OXONE}^{\circledR}$ (4,24г, 7,0ммоль) в воде (50мл) и смесь перемешивали в течение 2 минут, после чего выливали в 25%-ный водный раствор метабисульфита (100мл) и подвергали экстракции эфиром (трижды, порциями по 100мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом и затем водой, высушивали (MgSO_4), концентрировали и подвергали очистке с помощью высокопроизводительной жидкостной хроматографии, используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетата и гексанов в соотношении 7 : 3. В результате получали 2,1г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Выход 98%. Темп, плавл. 60 - 30°C.

Пример 199

N-(2-хлорэтил)-2-фтор-6-(1-метилциклобутил)бензамид

0,2М раствор литий-4,4'-(дитретбутил)фенила (50мл, 10ммоль) добавляли к охлажденному смеси сухого льда и ацетона раствору 1-хлор-1-метилциклобутана (1,04г, 10ммоль) в ТГФ (25мл), поддерживая температуру смеси $< -55^{\circ}\text{C}$. Смесь перемешивали в течение 30 минут при -78°C к добавляли к ней в один прием соединение в соответствии с примером j (1,65г, 8ммоль). После выдерживания в течение часа при -78°C реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NaHCO_3 (50мл) и подвергали ее экстракции эфиром (трижды, порциями по 50мл). Объединенные органические экстракты прорывали водой, высушивали (MgSO_4), концентрировали и подвергали очистке с помощью радиальной хроматографии, получая в результате 0,8г 2-[2-фтор-6-(1-метилциклобутил)]-2-оксазолина в виде бесцветной маслянистой жидкости с выходом 34%. Через раствор полученного оксазолина в эфире пропускали избыток газообразного HCl . Образующуюся реакционную смесь перемешивали в течение ночи и затем вызывали кристаллизацию путем добавления к ней смеси гексанов. В результате получали 0,5г N-(2-хлорэтил)-2-фтор-6-(1-метилциклобутил)бензамида в виде белого твердого вещества. Выход 62%. Темп, плавл. 108 - 110°C.

Пример 200

3,6-дихлор-N-этил-2-(триметилсилил)бензамид

2,5-дихлорбензоилхлорид (51 ммоль) и 70%-ный водный раствор EtNH_2 обрабатывали по общему методу E1, получая в результате 9,4г N-этил-2,5-дихлорбензамида в виде белого твердого вещества. Выход 65%.

1,5 М раствор LDA в ТГФ (13мл, 18,5ммоль) добавляли по каплям к охлажденному смеси эфира и жидкого азота раствору K-этил-2,5-дихлорбензамида (2,0г, 9,2ммоль) и TMSCl (1,5мл, 11,5ммоль) в ТГФ (50мл), поддерживая температуру реакционной смеси $\leq -80^{\circ}\text{C}$. Смесь перемешивали в течение 30 минут при -100°C , после чего распределяли между эфиром и насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Эфирный раствор высушивали (MgSO_4), концентрировали и остаток перекристаллизовывали из смеси EtOAc и гексанов, получая в результате 1,15г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Темп, плавл. 150 - 153°C.

Пример 201 2-хлор-N-этил-N-(1-метокси-2,2-диметилпропил)-6-(триметилсилил)бензамид

Раствор соединения в соответствии с примером k (3,55г, 31,4 ммоль) в QbCh (10мл) добавляли по каплям к охлажденному ледяной водой раствору 2-хлорбензоилхлорида (5,0г, 28,6ммоль) в CH_2Cl_2 . Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, и в течение 10 - 15 минут протекала экзотермическая реакция. Образующийся раствор охлаждали ледяной водой и впрыскивали в него Et_3N (3,0г, 57,2ммоль), а затем

добавляли по каплям MeOH (1,83г, 57,2ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и выдерживали ее в этих условиях до окончания реакции, ход которой контролировали с помощьюгазожидкостной хроматографии. Смесь затем разбавляли эфиром и подвергали экстракции насыщенным водным раствором NaHCO_3 , высушивали (MgSO_4), концентрировали и перегоняли остаток с шариковым дефлегматором в вакууме, получая в результате 7,54г N-этил-N-(1-метокси-2,2-диметилпропил)-2-хлорбензамида в виде бесцветной маслянистой жидкости с выходом 93%.

1,3М раствор втор-BuLi в циклогексане (3,53мл, 4,58ммоль) добавляли к охлажденному смеси сухого льда и ацетона раствору TMEDA (639мл, 4,23ммоль) и N-этил-N-(1-метокси-2,2-диметилпропил-2-хлорбензамида (1,0г, 3,53ммоль) в ТГФ (7мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут при -78°C , добавляли к ней в один прием TMSCl (671мл, 5,29ммоль), нагревали до 0°C и распределяли между эфиром и 10%-ной HCl. Эфирный раствор подвергали экстракции насыщенным водным раствором NaHCCb , высушивали (MgSO_4) и подвергали очистке с помощью радиальной хроматографии, используя в качестве подвижной фазы смесь EtOAc и гексанов в соотношении 1 : 49. В результате получают 750мг целевого соединения в виде белого твердого вещества. Выход 60%. Темп, плавл. $82 - 83^\circ\text{C}$.

Пример 202

2-хлор-6-(этилметилфенилсилил)-N-этилбензамид

1,3М раствор втор-BuLi в циклогексане (10,5мл, 13,6ммоль) добавляли к охлажденному смеси сухого льда и ацетона раствору TMEDA (1мл, 6,5ммоль) в ТГФ (10мл) и к полученной смеси добавляли по каплям соединение в соответствии с примером f (1,0г, 5,45ммоль) в ТГФ (10мл). Через 30 минут к смеси добавляли фенилметилвинилхлорсилан (1,5г, 8,2ммоль) и перемешивали ее в течение 2 часов при -78°C , после чего выливали в 25%-ный водный раствор лимонной кислоты и распределяли между EtOAc и водой. EtOAc-фазу высушивали (MgSO_4), концентрировали и остаток подвергали очистке с помощью высокопроизводительной жидкостной хроматографии, используя в качестве подвижной фазы смесь EtOAc и циклогексана в соотношении 1 : 19. В результате получали 0,56г белого твердого вещества, которое перекристаллизовывали из смеси EtOAc и петролейного эфира при низкой температуре, получая 0,194г целевого соединения. Выход 11%. Темп, плавл. $85 - 87^\circ\text{C}$.

Пример 203

2,3-дихлор-N-этил-6-(триметилсилил)бензамид

Получали 2,3-дихлор-6-(триметилсилил)бензойную кислоту из 2,3-дихлорбензойной кислоты по способу в соответствии с примером а в количестве 3,07г (выход 45%) в виде белого твердого вещества. Темп, плавл. $117 - 119^\circ\text{C}$.

Полученную кислоту переводили в хлорангидрид по способу в соответствии с примером в. Этот хлорангидрид подвергали взаимодействию с этиламино по общему методу E1, получая в результате целевое соединение. После очистки его путем перекристаллизации из смесигексанов получали 0,42 белых кристаллов. Выход 58%. Темп, плавл. $96 - 98^\circ\text{C}$.

Пример 204

2,3-дихлор-N-(2-пропенилокси)-6-(триметилсилил)бензамид

Кислоту, полученную в примере 203, переводили в хлорангидрид по способу в соответствии с примером в. Полученный хлорангидрид подвергали взаимодействию с водным раствором О-аллилгидроксиламином по общему методу E1, получая в результате целевое соединение.

После очистки его путем перекристаллизации из смеси эфира и гексанов получали 0,68г белого твердого вещества. Выход 86%. Темп, плавл. $92 - 94^\circ\text{C}$.

Пример 205

2,2-диметилгидразид 2,3-дихлор-6-(триметилсилил)бензойной кислоты

Кислоту, полученную в примере 203, переводили в хлорангидрид по способу в соответствии с примером в. Полученный хлорангидрид подвергали взаимодействию с 1,1-диметилгидразином по общему методу E1, получая в результате целевое соединение. После очистки его перекристаллизацией из смеси эфира и гексанов получали 0,62г не совсем белых кристаллов. Выход 81%. Темп, плавл. $144 - 145^\circ\text{C}$.

Пример 206

2-бром-N-2-пропинил-6-(триметилсилил)бензамид

Соединение в соответствии с примером d подвергали взаимодействию с пропаргиламино (3 эквивалента) по общему методу E1. Сырой продукт перекристаллизовывали из смесигексанов, получая в результате 0,55г целевого соединения в виде не совсем белых игольчатых кристаллов. Выход 81%. Темп, плавл. $120 - 121^\circ\text{C}$.

Пример 207

N-этил-2-иод-6-(триметилсилил)бензамид

Смесь 2-иодбензойной кислоты,гексаметилдисалазана (0,55 - 0,60 эквивалента) и TMSCl (5 капель) нагревали в течение 2 - 4 часов при 135°C , после чего перегоняли ее в вакууме, получая в результате триметилсилиловый эфир 2-иодбензойной кислоты с выходом 95%.

К раствору 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (1,1 эквивалента) в ТГФ добавляли по каплям при -78°C 1,6М раствор BuLi в гексане. Реакционную смесь выдерживали в течение часа на ледяной бане (0°C), после чего охлаждали до -78°C , добавляли к ней по каплям триметилсилилбензоат, полученный вышеописанным образом, и перемешивали при этой температуре в течение 10 - 90 минут, после чего реакцию прекращали путем добавления насыщенного водного раствора лимонной кислоты к проводили экстракцию эфиром. Эфирные слои подвергали экстракции 0,5 н раствором NaOH, щелочной водный слой подкисляли 2 н HCl и подвергали экстракции эфиром. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали (MgSO_4) и

концентрировали, получая в результате сырую 2-иод-6-(триметилсилил)бензойную кислоту. Этот сырой продукт подвергали очистке путем перекристаллизации из смесигексанов, получая в результате 3,62г белых игольчатых кристаллов с выходом 75%. Темп, плавл. 126 - 133°C.

Полученную кислоту переводили в хлорангидрид по способу в соответствии с примером в, который затем подвергали взаимодействию с 70%-ным водным раствором этиламина по общему методу E1. В результате получали целевое соединение. После очистки его путем перекристаллизации из смесигексанов получали 0,48г белых кристаллов с выходом 88%. Темп, плавл. 135 - 137°C.

Пример 208

2-иод-N-2-пропинил-6-(триметилсилил)бензамид

Хлорангидрид кислоты, полученный в Примере 207, подвергали взаимодействию с пропаргиламином (3 эквивалента) по общему методу E1, получая в результате целевое соединение. После очистки его путем перекристаллизации из смеси гексанов получали 0,48г не совсем белого твердого вещества. Выход 85%. Темп. плавл. 109 - 111°C.

Пример 209

N-циклопропил-2-иод-6-(триметилсилил)бензамид

Хлорангидрид кислоты, полученный в примере 207, подвергали взаимодействию с циклопропиламином (3,0 эквивалента) по общему методу E1, получая в результате целевое соединение. После очистки его путем перекристаллизации из смесигексанов получали 0,49г белых игольчатых кристаллов. Выход 87%. Темп, плавл. 162 - 164°C.

Пример 210

2-[(бромметил)диметилсилил]-6-хлор-N-этилбензамид

К раствору соединения в соответствии с примеров 45 (1,28г, 5ммоль) в ТГФ (30мл) добавляли при -78°C 1,7М раствор трет-BuLi в пентане (6,5мл, 11ммоль, 2,2 эквивалента) с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси была ниже -70°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часа при -78°C, после чего добавляли к ней этилендибромид (0,52мл, 6,0ммоль, 1,2 эквивалента), перевешивали при этой температуре в течение еще 15 минут и затем обрабатывали обычным образом. Полученный сырой продукт подвергали очистке с помощью радиальной хроматографии и перекристаллизации из водного раствора метанола. В результате получали целевое соединение в виде белых игольчатых кристаллов (0,30г, 18%). Темп, плавл. 98 - 99°C.

Пример 211

1,1-диметилэтиловый эфир [2-хлор-6- (триметилсилил)бензоил]этилкарбаминовой кислоты.

К раствору соединения в соответствии с примером 45 (3,83г, 15ммоль) и дитретбутилкарбоната (3,60г, 16,5ммоль) в ацетонитриле добавляли 4-диметиламинопиридин (0,18г, 1,5ммоль). Смесь перемешивали в течение суток при комнатной температуре, добавляли еще 3,60г дитретбутилкарбоната и продолжали перемешивание в течение 3 суток. После этого добавляли к реакционной смеси еще 3,60г дитретбутилкарбоната, перемешивали ее в течение ночи и концентрировали. Остаток разбавляли эфиром, промывали насыщенным раствором лимонной кислоты, насыщенным раствором NaHCO₃, рассолом, высушивали (MgSO₄) и концентрировали, получая в результате целевое соединение. Сырой продукт подвергали очистке с помощью флеш-хроматографии (этилацетат/гексаны) и перекристаллизации из смесигексанов (-78°C). В результате получали целевое соединение (2,65г, 50%) в виде белого твердого вещества. Темп, плавл. 51 - 52°C.

Пример 212

2-хлор-N-этил-6-(этилдиметилсилил)бензамид

К раствору соединения в соответствии с примером 45 (1,28г, 5ммоль) и TMEDA (0,91мл, 6,0ммоль, 1,2 эквивалента) в ТГФ добавляли при -78°C 1,7 М раствор трет-BuLi в пентане (7,1г, 12ммоль, 2,4 эквивалента) с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси была ниже -70°C. Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 2 часов, добавляли к ней метилиодид (0,44мл, 7,0ммоль, 1,4 эквивалента), перемешивали при этой же температуре в течение еще 15 минут и далее обрабатывали обычным образом. Полученный сырой продукт перекристаллизовывали из водного раствора метанола, а затем из смесигексанов, получая в результате целевое соединение в виде белых кристаллов (0,62г, 46%). Темп. Плавл 94-95°C.

Пример 213

5-хлор-N-этил-2-(триметилсилил)бензамид

2-бром-5-хлорбензойную кислоту переводили в ее хлорангидрид по способу в соответствии с примером в. Полученный хлорангидрид подвергали взаимодействию с 70%-ным водным раствором этиламина по общему методу E1, получая в результате соответствующий амид. После очистки путем перекристаллизации из смеси метилциклогексана и этилацетата получали 4,69г 2-бром-5-хлор-N-этилбензамида в виде белого твердого вещества. Выход 75%. Темп, плавл. 98 - 99°C.

К раствору полученного амида (1,05г, 4,0ммоль) в ТГФ (20мл); добавляли при -78°C 1,6М раствор n-BuLi в смесигексанов (5,5мл, 8,8ммоль, 2,2 эквивалента). Добавление проводили по каплям с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси была ниже -70°C. Образующийся желтый раствор перемешивали при -78°C в течение 30 минут, после чего добавляли к нему по каплям TMSCl (0,61мл, 4,8ммоль, 1,2 эквивалента), перемешивали полученную смесь при этой же температуре в течение 45 минут и далее обрабатывали обычным образом. Полученный сырой продукт подвергали очистке путем радиальной хроматографии (этилацетат/гексаны) и перекристаллизации из смесигексанов. В результате получали целевое соединение в виде белых игольчатых кристаллов (0,27г, 26%). Темп, плавл. 104 - 105°C.

Пример 214

N-этил-5-нитро-2-(триметилсилил)бензамид

К раствору амида в соответствии с примером 49 (1,10г, 5ммоль) в CH_2Cl_2 , (50мл) добавляли по каплям при 0°C в течение 2 минут холодную смесь 70%-ной азотной кислоты (0,95мл, 15ммоль) и концентрированной серной кислоты (5мл). Смесь

перемешивали при 0°C в течение 10 минут, выливали на лед и подвергали экстракции этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, насыщенным раствором NaHCO_3 , рассолом, высушивали (MgSO_4) и концентрировали, получая твердое вещество (2,68г, 101%), состоящее из 5-нитро- и 3-нитроизомеров в соотношении 2 : 1. Целевое соединение получали путем разделения с помощью радиальной хроматографии (этилацетат/гексаны). Выход 60% (в виде белого твердого вещества). Темп, плавл. 100 - 102°C.

Пример 215

6-хлор-N-этил-3-нитро-2-(триметилсилил)бензамид

К раствору амида в соответствии с примером 45 (1,28г, 5ммоль) в CH_2Cl_2 , (20мл) при 0°C добавляли по каплям холодную смесь 70%-ной азотной кислоты (0,64мл, 10ммоль) и концентрированной серной кислоты (5мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут и выливали на лед, после чего подвергали экстракции эфиром. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , а затем рассолом, высушивали (MgSO_4) и концентрировали, получая твердый продукт (1,52г, 101%). Целевое соединение получали путем перекристаллизации этого продукта из смеси этилацетата и гексанов. Оно представляло собой твердое белое вещество. Выход 83%. Темп, плавл. 147 - 149°C.

Пример 216

2-хлор-N-этил-3-нитро-6-(триметилсилил)бензамид

Маточные растворы, полученные в примере 215, подвергали очистке с помощью радиальной хроматографии (этилацетат/гексаны). В результате получали целевое соединение (0,11г, 7%) в виде белого твердого вещества. После перекристаллизации из смеси этилацетата и гексанов получали чистое целевое соединение. Темп, плавл. 123 - 127°C.

Пример 217

5-амино-N-этил-2-(триметилсилил)бензамид

Раствор сырого амида в соответствии с примером 214 (2,67г, 10ммоль) в этаноле (50мл) гидрировали в течение 3 часов при давлении 50 фунтов/кв. дюйм в присутствии 10%-ного палладия на угле (0,3г). После этого катализатор отфильтровывали на силикагеле и фильтрат концентрировали. Скрой продукт подвергали очистке с помощью радиальной хроматографии (этилацетат/гексаны) и перекристаллизации из смеси этилацетата и гексанов. В результате получали целевое соединение (0,64г, 27%) в виде белого твердого вещества. Темп, плавл. 143 - 145°C.

Пример 218

3-хлор-N-этил-2-фтор-6-(триметилсилил)бензамид

Триметилсилиловый эфир 3-хлор-2-фторбензойной кислоты (11,66г) получали с выходом 64% с помощью способа, описанного в примере 207. Полученный эфир (2,47г) переводили в 3-хлор-2-фтор-5-(триметилсилил) бензойную кислоту (0,45г, 18%) по способу в соответствии с примером 207. Этот сырой продукт переводили в хлорангидрид по способу в соответствии с примером в. Полученный хлорангидрид кислоты подвергали взаимодействию с 70%-ным водным раствором этиламина по общему методу E1, получая в результате целевое соединение. После очистки с помощью флеш-хроматографии (этилацетат/гексаны) и последующей перекристаллизации из пентана получали 84мг целевого соединения в виде не совсем белого твердого вещества. Выход 18%. Темп, плавл. 96 - 97°C.

Пример 219

2-хлор-N-этил-3-метокси-6-(триметилсилил)бензамид

2-бром-5-метоксибензойную кислоту переродили в ее хлорангидрид по способу в соответствии с примером в. Полученный хлорангидрид подвергали взаимодействию с 70%-ным водным раствором этиламина по общему методу E1 получая в результате 24,44г 2-хлор-N-этил-3-метоксибензамида. Выход 95%.

Полученный амид (2,58г, 10ммоль) растворяли в концентрированной серной кислоте (5мл) и к полученному раствору добавляли в течение 15 минут порциями N-хлорсукцинимид (1,47г, 11ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов, после чего выливали в ледяную воду и подвергали экстракции этилацетатом. Экстракт промывали 1,25 н NaOH, насыщенным водным раствором сульфата натрия, рассолом, после чего высушивали (MgSO_4) и концентрировали, получая в результате белое твердое вещество. После очистки его путем перекристаллизации из смеси этилацетата и гексанов получали 6-бром-2-хлор-N-этил-3-метоксибензамид в виде белых игольчатых кристаллов (1,82г, 6%). Темп, плавл. 181 - 182°C.

К раствору полученного амида (0,58г, 2,0ммоль) в ТГФ (20мл) добавляли при -78°C 1,6М раствор n-BuLi в смеси гексанов (2,6мл, 4,4ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение часа при -78°C, затем нагревали ее до -30°C и снова охлаждали до -78°C, добавляли TMSCl (0,30мл, 2,4ммоль), нагревали до -30°C и далее обрабатывали обычным образом. Полученный сырой, продукт подвергали очистке с помощью радиальной хроматографии (этилацетат/гексаны) и перекристаллизации из смеси гексанов. В результате получали 45мг (4%) целевого соединения в виде не совсем белого твердого вещества. Темп, плавл. 136 - 137°C.

Пример 220

3-бром-2-хлор-N-этил-6-(триметилсилил)бензамид

К раствору соединения в соответствии с примером 201 (0,79г, 2,2ммоль) и TMEDA (0,44мл, 2,9ммоль) в ТГФ (20мл) при -78°C добавляли по каплям 0,86М раствор втор-BuLi в циклогексане (3,3мл, 2,9ммоль). Реакционную

смесь перемешивали в течение 30 минут при -78°C , после чего добавляли к ней 1,2-дибромэтан (0,26мл, 3,0ммоль), перемешивали при этой же температуре в течение еще 16 минут и прекращали реакцию путем добавления насыщенного раствора NaHCO_3 . Смесь подвергали экстракции эфиром, экстракт промывали рассолом, высушивали (MgSO_4) и концентрировали, получая в результате желтую маслянистую жидкость. Эту жидкость растворяли в смеси ацетона (30мл) и 6 н HCl (15мл) и перемешивали раствор в течение ночи, после чего концентрировали и остаток подвергали экстракции эфиром. Органические слои промывали рассолом, высушивали (MgSO_4) и концентрировали, получая в результате целевое соединение в виде прозрачной маслянистой жидкости. Полученный сырой продукт подвергали очистке с помощью радиальной хроматографии (этилацетат/гексаны) и перекристаллизации из пентана (-78°C). В результате получали 76мг белого твердого вещества (выход 10%). Темп, плавл. $105 - 106^{\circ}\text{C}$.

Пример 221

N-этил-2-фенил-6-(триметилсил)бензамид

2-фенилбензойную кислоту переводили в ее хлорангидрид по способу в соответствии с примером в. Полученный хлорангидрид подвергали взаимодействию с 70%-ным водный раствором этиламина по общему методу Е1, получая в результате 10,59г N-этил-2-фенилбензамида с выходом 94%. Темп, плавл. $77 - 75^{\circ}\text{C}$.

Полученный амид (2,25г, 10ммоль) к TMEDA (1,2 эквивалента) перемешивали в ТГФ, охлаждали смесь до -78°C и добавляли к ней по каплям 1,3М раствор втор-BuLi в циклогексане (2,2 эквивалента). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, после чего добавляли к ней по каплям TMSCl (1,2 эквивалента). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при -78°C , после чего нагревали до -30°C и далее обрабатывали обычным образом. Полученный сырой продукт подвергали очистке с помощью флеш-хроматографии и перекристаллизации из смесигексанов, получая в результате целевое соединение (1,15г, 39%) в виде белого твердого вещества. Темп, плавл. $158 - 160^{\circ}\text{C}$.

Пример 222

5-(диметиламино)-N-этил-N-(1-метокси-2,2-диметилпропил)-2-(триметилсилил)-бензамид

Раствор соединения в соответствии с примером 201 (0,72г, 2,0ммоль) и TMEDA (1,20 1,20мл, 8,0ммоль) в ТГФ (30мл) обрабатывали при -78°C 1,7М раствором трет-BuLi пентане (5,6мл, 9,6ммоль), после чего медленно, в течение 4 часов, нагревали до -20°C . Реакцию затем прекращали путем добавления 1,2-дихлорметана (0,86мл, 10ммоль). Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NaHCO_3 и подвергали ее экстракции эфиром. Органические слои промывали рассолом, высушивали (MgSO_4) и концентрировали, получая в результате целевое соединение в виде сырого продукта, который подвергали очистке с помощью радиальной хроматографии (этилацетат/гексаны) и перекристаллизации из пентана (-78°C). В результате получали целевое соединение (0,14г, 20%) в виде белого твердого вещества. Темп, плавл. $96 - 98^{\circ}\text{C}$.

Пример 223

2-хлор-N-этил-3-формил-6-(триметилсилил)бензамид

Процесс проводили таким же образом, как это описано в примере 230, с той разницей, что вместо MeI использовали ДМФ (2 эквивалента). Полученный сырой продукт подвергали очистке с помощью перекристаллизации из смеси этилацетата и гексанов. В результате получали 1,16г целевого соединения в виде белых игольчатых кристаллов. Выход 82%. Темп, плавл. $140 - 142^{\circ}\text{C}$.

Пример 224

2-хлор-3-(диформетил)-N-этил-3-(триметилсилил)бензамид Раствор соединения в соответствии с примером 223 (0,26г, 0,92ммоль) в CH_2CO_2 (10мл) обрабатывали при 0°C DAST (0,12мл, 0,92ммоль) и выдерживали смесь в этих условиях в течение 22 часов. После этого ее выливали в воду и подвергали экстракции эфиром. Органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и затем рассолом, высушивали (MgSO_4) и концентрировали, получая в результате целевое соединение. Полученный сырой продукт подвергали очистке путем перекристаллизации из смесигексанов. В результате получали 0,20г целевого соединения (70%) в виде не совсем белых кристаллов. Темп, плавл. $120 - 121^{\circ}\text{C}$.

Пример 225

N-этил-5-(трифторметил)-2-(триметилсилил)бензамид

3-трифторметилбензойную кислоту переводили в ее хлорангидрид по способу в соответствии с примером в. Полученный хлорангидрид подвергали взаимодействию с 70%-ным водным раствором этиламина по общему методу Е1, получая в результате целевое соединение. После перекристаллизации из смесигексанов получали 2,24г N-этил-3-(трифторметил)бензамида в виде белых игольчатых кристаллов. Выход 19%. Темп, плавл. $98 - 99^{\circ}\text{C}$.

Полученный амид подвергали взаимодействию с TMSCl (1,3 эквивалента) таким же образом, как это описано в примере 221. В результате получали целевое соединение. Полученный сырой продукт подвергали очистке с помощью радиальной хроматографии (этилацетат/гексаны) и перекристаллизации из пентана (-78°C). В результате получали 0,14г (5%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. Темп, плавл. $101 - 102^{\circ}\text{C}$.

Пример 226

5-(диметиламино)-N-этил-2-(триметилсилил)бензамид

Соединение в соответствии с примером 222 (0,31г, 0,85ммоль) растворяли в CH_2CO_2 (20мл) и полученный раствор обрабатывали иодтриметилсианом (2,1мл, 15ммоль) в закрытой фольгой колбе. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, после чего реакцию прекращали путем добавления насыщенного раствора NaHCO_3 и проводили экстракцию эфиром. Органические слои промывали рассолом и насыщенным раствором бисульфита натрия, высушивали (MgSO_4) и концентрировали, получая в результате целевое соединение.

Полученный сырой продукт подвергали очистке с помощью радиальной хроматографии (этилацетат/гексаны) и перекристаллизации из смесигексанов. В результате получали 68мг (5%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. Темп, плавл. 141 - 143°C.

Пример 227

2-хлор-N-этил-3-(оксиметил)-6-(триметилсилил)бензамид

К раствору боргидрида натрия (50мл, 1,2ммоль) в этаноле (20мл) добавляли соединение в соответствии с примером 222 (0,82г, 2,2ммоль). Смесь перемешивали в течение 40 минут, после чего разбавляли ее водой и обрабатывали дигидрофосфатом натрия. Смесь затем подвергали экстракции этилацетатом, органические слои промывали рассолом, высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали, получая в результате целевое соединение. Полученный сырой продукт подвергали очистке путем перекристаллизации из смеси этил ацетата и гексанов. В результате получали белые кристаллы (0,51г, 82%). Темп, плавл. 244 - 245°C.

Пример 228

2-хлор-N-этил-3-(фторметил)-6-(триметилсилил)бензамид

Раствор соединения в соответствии с примером 227 (0,29г, 1,0ммоль) обрабатывали DAST (0,26мл, 2,0ммоль) и перемешивали смесь в течение часа. Затем ее выливали в волю и подвергали экстракции эфиром. Органические слои промывали рассолом, высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали, получая в результате целевое соединение. Полученный сырой продукт подвергали очистке с помощью радиальной хроматографии (этилацетат/гексаны) и перекристаллизации из смесигексанов. В результате получали 0,20г целевого соединения (71%) в виде белых кристаллов. Темп, плавл. 104 - 105°C.

Пример 229

2-хлор-3-циано-N-этил-6-(триметилсилил)бензамид

Раствор соединения в соответствии с примером 223 (0,28г, 1,0ммоль) и гидроксилламингидрохлорида (0,12г, 1,7ммоль) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, после чего добавляли уксусный ангидрид (0,75мл, 8,0ммоль) и нагревали полученный раствор в течение 1,5 часа при 100°C. Реакционную смесь концентрировали, добавляли к ней воду и подвергали экстракции эфиром. Органические слои промывали 0,5 н HCl, затем насыщенным раствором $MgHCO_3$ и рассолом, высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали, получая в результате целевое соединение. Полученный сырой продукт подвергали очистке путем перекристаллизации из смеси этилацетата и гексанов. В результате получали 0,21г продукта в виде белых игольчатых кристаллов. Выход 74%. Темп, плавл. 111 - 112°C.

Пример 230

2-хлор-N-этил-3-метил-6-(триметилсилил)бензамид

К раствору соединения в соответствии с примером 201 и TMEDA (1 эквивалент) в смеси ТГФ и эфира в соотношении 1:1 добавляли по каплям при -100°C 1,3М раствор втор-BuLi в циклогексане (2,0 - 2,2 эквивалента) с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси была ниже -95°C. Смесь перемешивали при -100°C в течение 30 минут, добавляли к ней MeI (2,2 эквивалента) и нагревали до -30°C, после чего обрабатывали обычным образом.

Полученный сырой продукт подвергали гидролизу путем растворения в диоксане (7,5мл/ммоль) и добавления концентрированной HCl (2,5мл/ммоль) с образованием N-этилбензида. Смесь перемешивали в течение 1,5 часа при комнатной температуре, после чего добавляли к ней рассол и подвергали экстракции эфиром. Органические экстракты промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и рассолом, высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали. Полученный сырой продукт подвергали очистке путем перекристаллизации из смесигексанов, а затем из водного раствора

метанола (дважды), получая в результате 0,18г целевого соединения в виде белых игольчатых кристаллов. Выход 27%. Темп, плавл. 120 - 122°C.

Пример 231

2-хлор-N-этил-3-(метилтио)-6-(триметилсилил)бензамид

Процесс проводили таким же образом, как это описано в примере 230, с той разницей, что вместо метилиодида использовали метилметантиосульфат (2,2 эквивалента). В результате получали целевое соединение. Полученный сырой продукт подвергали очистке путем перекристаллизации из смеси этилацетата и гексанов. В результате получали 1,12г целевого соединения в виде белых игольчатых кристаллов. Выход 74%. Темп, плавл. 137 - 133°C.

Пример 232

3-бром-6-хлор-N-этил-2-(триметилсилил)бензамид

2-хлор-5-бромбензойную кислоту (20г, 0,08ммоль) в CH_2Cl_2 (50мл) обрабатывали оксалилхлоридом (30мл, 0,34ммоль) и ДМФ (каталитическое количество) в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали затем в вакууме, получая хлорангидрид кислоты, который подвергали взаимодействию с этиламином по методу E2. В результате получали 2-хлор-5-бром-N-этилбензамид.

LDA получали путем добавления 2,5 М н-BuLi (1,7мл, 0,004ммоль) к диизопропиламину (0,6мл, 0,004ммоль) в 10мл ТГФ при -78°C. Смесь нагревали на короткое время до 0°C, а затем охлаждали до -78°C, после чего добавляли к ней раствор полученного вышеописанным образом соединения в ТГФ (5мл). После выдержки смеси в течение 0,5 часа при -78°C добавляли к ней TMSCl (0,31мл, 0,0024ммоль), нагревали ее до -40°C, выливали в водный раствор $NaHCO_3$ и подвергали экстракции эфиром. Эфирный экстракт промывали сначала водой, а затем рассолом, высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали. Полученный сырой продукт подвергали очистке с помощью флеш-хроматографии (0 - 15% этилацетат/гексаны), получая в результате 0,2г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Выход 32%. Темп, плавл. 155 - 157°C.

Пример 233

3-амино-6-хлор-N-этил-2-(триметилсилил)бензамид

Смесь соединения в соответствии с примером 215 (6,85г, 0,023моля) и PtO_2 (каталитическое количество) в этаноле обрабатывали в течение 16 часов в гидрогенизаторе Парра. Реакционную смесь затем фильтровали через целит и концентрировали. Остаток в виде твердого вещества растворили в CH_2Cl_2 и трижды фильтровали полученный раствор через силикагель. Фильтрат концентрировали, получая в результате целевое соединение в виде желтого твердого вещества с выходом 13%. Темп, плавл. 147-149°C.

Пример 234

2,4-дихлор-N-этил-6-(триметилсилил)бензамид

2,4-дихлор-N-этилбензамид (5,8г, 0,027моля) получали с 92%-ным выходом из 2,4-дихлорбензоилхлорида (4мл, 0,03моля) и этиламина (70%-ный водный раствор) по методу 12.

1,5М LDA в ТГФ добавляли по каплям к раствору полученного амида (2г, 0,01моля) и TMSCl (1,5мл, 0,011моля) в ТГФ, охлажденного до -100°C, в атмосфере азота. Через 30 минут реакционную смесь выливали в разбавленный водный раствор NaHCO_3 и проводили экстракцию эфиром. Эфирный экстракт промывали водой и рассолом, высушивали (MgSO_4) и концентрировали. Полученный сырой продукт фильтровали через силикагель, используя в качестве элюента смесь этилацетата и гексана с изменяющимся соотношением, и концентрировали, получая в результате целевое соединение в виде белого твердого вещества с выходом 19%. Темп, плавл. 101 - 103°C.

Пример 235

2-хлор-4-(1,1-диметилэтил)-N-этил-6-(триметилсилил)бензамид

4-третбутил-N-этилбензамид (9г, 0,044моля) получали с 97%-ным выходом из 4-третбутилбензоилхлорида (9мл, 0,045моля) и этиламина (70%-ный водный раствор) по методу E2.

1,3М втор-BuLi в циклогексане (41мл, 0,053 моля) добавляли по каплям к раствору полученного амида (5г, 0,024моля) и TMEDA (4мл, 0,027моля) в ТГФ, охлажденному до -78°C в атмосфере азота. Через 30 минут к реакционной смеси добавляли раствор гексахлорэтана (6,4г, 0,027моля) в ТГФ и после выдержки в течение получаса при -78°C нагревали до -30°C, а затем выливали в разбавленный водный раствор NaHCO_3 и подвергали экстракции эфиром. Эфирный экстракт промывали водой и рассолом, высушивали (MgSO_4) и концентрировали. Остаток в виде твердого вещества перекристализовывали из циклогексана, получая в результате 5г 2-хлор-4-трет-бутил-N-этилбензамида в виде белого твердого вещества.

К раствору полученного соединения (2,5г, 0,01моля) и TMEDA (1,66мл, 0,011моля) в ТГФ, охлажденному -78°C, добавляли в атмосфере азота по каплям 1,3 М втор-BuLi в циклогексане (17мл, 0,022моля), а через полчаса - TMSCl (1,6мл, 0,0125моля). Реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут при -78°C, после чего нагревали до -30°C, выливали в разбавленный водный раствор NaHCO_3 и подвергали экстракции эфиром. Эфирный экстракт промывали водой и рассолом, высушивали (MgSO_4) и

концентрировали. Полученный сырой продукт подвергали очистке с помощью флеш-хроматографии (0 - 10% этил ацетат/гексан). В результате получали 0,78г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Выход 25%. Темп, плавл. 124 - 126°C.

Пример 236

6-бром-N-этил-3-метокси-2-(триметилсилил)бензамид

2-бром-5-метоксибензойную кислоту переводили в ее хлорангидрид по способу в соответствии с примером в, а затем в этиламид по методу E1.

Раствор полученного этиламида (1г, 0,004моля) и TMSCl (0,63мл, 0,005моля) в ТГФ (15мл) охлаждали до -100°C в атмосфере азота и добавляли к нему по каплям 2% раствор LDA (4,5мл, 0,008моля). После перемешивания в течение 0,5 часа при -78°C реакционную смесь выливали в водный раствор NaHCO_3 и подвергали экстракции эфиром. Серный экстракт промывали водой и рассолом, высушивали (MgSO_4) и концентрировали. Полученный сырой продукт растирали с эфиром и образующееся твердое вещество перекристаллизовывали из водного раствора этанола, получая в результате целевое соединение (100мг) в виде белого твердого вещества. Выход 8%. Темп, плавл. 200°C.

Пример 237

6-хлор-3-(диметиламино)-N-этил-2-(триметилсилил)бензамид

2-хлор-5-нитро-N-этилбензамид получали из соответствующей кислоты по способу в соответствии с примером 232. Раствор полученного соединения (25г, 0,11моля) в этилацетате (250мл), воде (75мл) и ледяной уксусной кислоте (325мл) нагревали и добавляли к нему порошкообразное железо (25г, 0,44моля). При этом протекала экзотермическая реакция с бурным газовыделением в течение часа, несмотря на охлаждение реакционной смеси на ледяной бане. После прекращения газовыделения реакционную смесь выливали в смесь воды и CH_2Cl_2 и фильтровали для удаления остатков железа. Фильтрат несколько раз подвергали экстракции CH_2Cl_2 . Органические слои объединяли и промывали водой к рассолом, высушивали (MgSO_4) и концентрировали, получая в результате 2-хлор-5-амино-N-этилбензамид в виде маслянистой жидкости (12,5г, 57%).

Смесь полученного амина (5г, 0,015моля), карбоната калия (3,8г, 0,028моля) и MeI (1,4мл, 0,022моля) в ДМФ перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего выливали в воду и подвергали экстракции эфиром. Эфирный слой промывали водой и рассолом высушивали (MgSO_4) и концентрировали, получая в результате маслянистую жидкость. После очистки с помощью флеш-хроматографии (0 - 50% этилацетат/гексаны) получали N-этил-2-хлор-5-(диметиламино)бензамид в виде желтого твердого вещества. Выход 29%.

Раствор полученного соединения (0,65г, 0,003моля) в ТГФ перемешивали при -78°C в атмосфере азота, добавляли к нему 1,7 М раствор трет-BuLi в пентане и после выдержки в течение 0,5 часа при этой же температуре - раствор TMSCl в ТТФ. После выдержки реакционной смеси в течение часа при -78°C ее выливали в водный распер NaHCO₃ и подвергали экстракции эфиром. Эфирный экстракт промывали водой и рассолом, высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Полученный сырой продукт растирали со смесьюгексанов, CH₂Cl₂ и этилацетата и фильтровали, получая в результате 0,100г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Выход 11%. Темп, плавл. 179 - 180°C.

Пример 238

2-хлор-N-этил-3-(метилсульфонил)-6-(триметилсилил)бензамид

К раствору соединения в соответствии с примером 231 (0,30г, 1,0ммоль) в CH₂Cl₂ (20мл) добавляли при комнатной температуре м-хлорпербензойную кислоту (0,53г, 3,4ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 7 часов, после чего промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и рассолом, высушивали (MgSO₄) и концентрировали, получая целевое соединение. Полученный сырой продукт подвергали очистке путей перекристаллизации из смеси этилацетата игексана, получая в результате белые игольчатые кристаллы (0,26г, 79%). Темп, плавл. 139 - 140°C.

Пример 239

2-хлор-N-этил-3-иод-6-(триметилсилил)бензамид

Процесс проводили таким же образом, как это описано в примере 230, с той разницей, что вместо MeI использовали 1,2-диодэтан (2,3 эквивалента), получая в результате целевое соединение. Полученный сырой продукт подвергали очистке с помощью флеш-хроматографии (этилацетат/гексаны) и перекристаллизации из водного раствора метанола. В результате получали 2,72г целевого соединения в виде белых кристаллов. Выход 71%. Темп, плавл. 128 - 130°C.

Пример 240

5-(бензоиламино)-N-этил-2-(триметилсилил)бензамид

К раствору соединения в соответствии с примером 217 (0,118г, 0,5ммоль) в CH₂Cl₂ (10мл) добавляли триэтиламин (0,14мл, 1,0ммоль), бензоилхлорид (70мл, 0,6ммоль) и 4-диметиламинопиридин (12мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре, после чего разбавляли водой и подвергали экстракции этилацетатом. Экстракты промывали 0,04 н HCl, насыщенным раствором NaHCO₃, рассолом, высушивали (MgSO₄) и концентрировали, получая целевое соединение. Полученный сырой продукт подвергали очистке путем перекристаллизации из смеси этил ацетата игексанов. В результате получали целевое соединение (0,129г, 76%) в виде белого кристаллического вещества. Темп, плавл. 185 - 187°C.

Пример 241

2-хлор-N-этил-3-(2-(E)-нитроэтил)-6-(триметилсилил)бензамид

К раствору соединения в соответствии с примером 223 (0,199г, 0,7ммоль) в метаноле (5мл) добавляли при 0°C нитрометан (0,3мл, 5,0ммоль) и 2,5 н NaOH (2,3мл, 5,8ммоль). Добавление проводили порциями в течение 2 часов. Полученную суспензию растворяли путем добавления к ней ледяной воды, после чего добавляли к раствору холодную 2н HCl (10мл). выпадающий осадок отфильтровывали и промывали водой, получая целевое соединение. Полученный сырой продукт подвергали очистке путем перекристаллизации из водного раствора метанола. В результате получали целевое соединение (60мг, 26%) в виде желтоватого пушистого твердого вещества. Темп, плавл. 104 - 106°C.

Пример 242

2-хлор-N-этил-3-фенил-6-(триметилсилил)бензамид

К раствору соединения в соответствии с примером 239 (0,191г, 0,5ммоль) и тетракисфенилфосфинпалладия (23мг, 0,02ммоль) в толуоле (10мл) добавляли 2М раствор карбоната натрия (0,5мл) к фенилбороновую кислоту (73мг, 0,6ммоль). Смесь нагревали в течение 30 минут при 90°C, добавляли еще порцию катализатора (20мг) и 2М раствора карбоната натрия (0,5мл) и продолжали нагрев в течение 24 часов. Реакционную смесь затем охладили, разбавляли CH₂Cl₂ и промывали 2М раствором карбоната натрия (50мл с добавкой 5мл концентрированного K₂CO₃). Органический слой высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Полученный сырой продукт подвергали очистке с помощью радиальной хроматографии (этилацетат/гексаны) и перекристаллизации из смесигексанов, получая в результате целевое, соединение (38мг, 59,%) в виде белых игольчатых кристаллов. Темп, плавл. 134 - 135°C.

Пример 243

3-ацетил-2-хлор-N-этил-6-(триметилсилил)бензамид

К раствору соединения в соответствии с примером 223 (0,284г, 1,0 ммоль) в ТГФ (20мл) добавляли при -78°C порциями, в течение часа 1,4М раствор метиллития в эфире (3,2мл, 4,4ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще часа при -78°C, после чего реакцию прекращали путем добавления насыщенного раствора лимонной кислоты. Смесь подвергали экстракции этилацетатом и органические слои промывали рассолом, высушивали (MgSO₄) и концентрировали, получая вторичный спирт в виде маслянистой жидкости.

Раствор полученного сырого спирта в этилацетате добавляли к суспензии хлорхромата пиридиния (0,54г, 2,5ммоль) в CH₂Cl₂ (50мл). Суспензию перееценивали в течение 3 суток, после чего добавляли к ней эфир (100мл), фильтровали через слой силикагеля и концентрировали фильтрат, получая в результате целевое соединение в виде маслянистой жидкости. Полученный сырой продукт подвергали очистке с помощью радиальной хроматографии (этилацетат/гексаны) и последующей перекристаллизации из смеси эфира игексанов. В результате получали целевое соединение (0,126г, 42%) в виде белых игольчатых кристаллов.

Темп, плавл. 78 - 80°C.

Пример 244

Метиловый эфир 2-хлор-3-[(этиламино)карбонил]-4-(триметилсилил)бензойной кислоты

К раствору нитрата серебра (0,71г, 4,2ммоль) в воде (20мл) добавляли 2,5 н раствор NaOH (3,4мл, 8,2ммоль). В результате образовывалась коричневая суспензия, к которой добавляли раствор альдегида в соответствии с примером 223 (0,56г, 2,0ммоль) в ТГФ (25мл), и смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем ее фильтровали через целлит, разбавляли водой и промывали CH_2Cl_2 . Водный раствор подкисляли 2 н HCl и подвергали экстракции CH_2Cl_2 . Органические слои промывали рассолом, высушивали (MgSO_4) и концентрировали, получая в результате карбоновую кислоту в виде белого твердого вещества (0,57г, 95%).

Полученную карбоновую кислоту переводили в ее хлорангидрид по способу в соответствии с примером в.

К раствору полученного хлорангидрида (0,48ммоль) в толуоле (10мл) добавляли триэтиламин (0,139мл, 1,0ммоль) и метанол (0,08мл, 2,0ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре, после чего разбавляли насыщенным раствором NaHCO_3 и подвергали экстракции этилацетатом. Органические слои промывали рассолом, высушивали (MgSO_4) и концентрировали, получая целевое соединение. Полученный сырой продукт подвергали очистке путем перекристаллизации из смеси эфира и гексанов при -78°C. В результате получали целевое соединение (0,104г, 69%) в виде белого твердого вещества. Темп, плавл. 103 - 104°C.

Пример 245

N-этил-5-изотиоцианато-2-(триметилсилил)бензамид

К раствору соединения в соответствии с примером 217 (0,354г, 1,5ммоль) в CH_2Cl_2 (25мл) добавляли 1,Г-тиокарбонил-2(1Н)пиридон (0,35г, 1,5ммоль). Раствор перемешивали в течение 40 минут при комнатной температуре, после чего разбавляли CH_2Cl_2 и промывали водой и рассолом, высушивали (MgSO_4) и концентрировали, получая целевое соединение. Полученный сырой продукт подвергали очистке с помощью флеш-хроматографии (CH_2Cl_2) и затем перекристаллизации из смеси гексанов. В результате получали целевое соединение (0,336г, 81%) в виде белых игольчатых кристаллов. Темп, плавл. 106,5-108°C.

Пример 246

N-этил-3-нитро-2-(триметилсилил)бензамид

Целевое соединение получали в качестве побочного продукта при получении соединения в соответствии с примером 214 при разделении их с помощью радиальной хроматографии (этилацетат/гексаны). Сырой продукт подвергали очистке с помощью перекристаллизации из смеси эфира и гексанов. После сушки при 65°C и 0,05мм получали целевое соединение (0,656г, 25%) в виде белых игольчатых кристаллов. Темп, плавл. 84 - 86°C.

Пример 247

N-этил-2-(1,1 -диметилэтокси)бензамид

2-иодбензойную кислоту (65,92г, 0,266ммоль), оксалилхлорид (40,5г, 0,319ммоль), CH_2Cl_2 (200мл) и ДМФ (10 капель) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь затем концентрировали, добавляли к ней толуол и снова концентрировали, получая в результате сырой 2-иодбензолхлорид.

Полученный хлорангидрид кислоты подвергали взаимодействию с 70%-ным водным раствором этиламина по общему методу Е1, получая в результате М-этил-2-иодбензамид в виде желтовато-коричневого твердого вещества (70,80г, 97%).

Третбутоксид калия (12,25г, 0,109ммоль) растворяли в пиридине (50мл) и добавляли к полученному раствору хлорид меди (10,81г, 0,109ммоль). Черную суспензию перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре и добавляли к ней по каплям N-этил-2-иодбензамид (10,00г, 36,4ммоль), растворенный в пиридине (20мл). Смесь перемешивали в течение часа при комнатной температуре, после чего выливали в водный раствор гидроксида аммония и подвергали экстракции эфиром. Органические экстракты промывали 1 н NaOH, рассолом, высушивали (MgSO_4) и концентрировали, получая в результате коричневое полутвердое вещество.

Полученный сырой продукт подвергали очистке с помощью флеш-хроматографии (этилацетат/гексаны). В результате получали целевое соединение (2,36г, 29%) в виде желтоватого твердого вещества. Темп, плавл. 34,5 - 36°C.

Примеры 248 и 249

Пример 248: N-этил-3-(триметилсилил)-3-тиофенкарбоксамид

Пример 249: N-этил-3,5-бис(триметилсилил)-2-тиофенкарбоксамид

(а) Смесь 20г тиофенкарбоновой кислоты и 30мл тионилхлорида кипятили в течение 2,5 часа с обратным холодильником, после чего охлаждали и концентрировали в вакууме, получая в результате 21г сырого хлорангидрида 2-тиофенкарбоновой кислоты в виде маслянистой жидкости оранжевого цвета.

(в) Раствор хлорангидрида 2-тиофенкарбоновой кислоты (7,3г, 50ммоль) в 30мл CH_2Cl_2 добавляли к 70%-ному водному раствору этиламина (11г) при -5°C и образующийся раствор перемешивали в течение 15 часов при комнатной температуре, после чего добавляли к нему воду. Органический слой отделяли, промывали водой и рассолом, высушивали и концентрировали. После очистки остатка с помощью флеш-хроматографии, используя в качестве подвижной фазы 25%-ный этилацетат в гексане, получали 6,4г (83,1%) N-этил-2-тиофенкарбоксамид в виде белого твердого вещества. Темп, плавл. 75 - 78°C.

(с) 2,5М раствор н-BuLi в гексане (18мл) добавляли по каплям при температуре ниже -65°C в атмосфере азота к раствору N-этил-2-тиофенкарбоксамид (3,1г, 20ммоль) в 50мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут при -70°C, после чего медленно добавляли к ней при температуре ниже -60°C TMSCl (9мл) и продолжали перемешивание при температуре ниже -60°C в течение 15 минут. Раствор

нагревали затем до 0°C, выливали в воду и подвергали экстракции СНСЬ-Органический слой отделяли, промывали рассолом, высушивали и концентрировали. После разделения остатка с помощью флеш-хроматографии с использованием в качестве подвижной фазы 5%-ного этил ацетата вгексане получали 3,1г соединения в соответствии с примером 248 в виде белого твердого вещества (темп, плавл. 81 - 84°C) и 1,1г соединения в соответствии с примером 249 в виде бесцветной маслянистой жидкости ($n_D^{24} = 1,5228$).

Пример 250

N,N-диэтил-2,4-бис(триметилсилил)-3-фуранкарбоксамид

(а) К раствору диизопропиламина (10г, 0,1моля) в 90мл ТГФ добавляли в атмосфере азота 2,5М раствор n-BuLi вгексане (40мл, 0,1моля) при температуре ниже -20°C. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 часа при температуре ниже -20°C, после чего охлаждали до -76°C и добавляли раствор 3-фурановой кислоты (5,1г, 46ммоль) в 50мл ТГФ, поддерживая температуру раствора ниже -70°C. После окончания добавления смесь перемешивали при -70° С в течение еще часа, затем добавлял к по каплям 20 мл ТМСCl при этой же температуре, перемешивали смесь в течение еще получаса при -70°, затем нагревали ее до комнатной температуры и выливали в смесь СН[^]СЬ, ледяной воды и 2н НCl. Водный слой отделяли и подвергали его экстракции СН₂Cl₂. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали и концентрировали, получая в результате смесь 2-(триметилсилил)-3-фурановой и 2,4-бис(триметилсилил)-3-фурановой кислот.

(в) Смесь хлорангидридов 3-фурановых кислот (1,4-г), полученную из смеси кислот (полученных на стадии а), 6мл тионилхлорида и каталитического количества ДМФ по способу в соответствии с примером 248а, подвергали взаимодействию с 4г диэтиламина по способу в соответствии с примером 248в. Полученный сырой продукт подвергали очистке с помощью флеш-хроматографии, с использованием в качестве подвижной фазы 10%-ного этилацетата вгексане. В результате получали 0,1г целевого соединения в виде зеленоватой маслянистой жидкости, $n_D^{25} = 1,4812$.

Примеры 251 и 252

Пример 251: N-этил-3,5-бис(триметилсилил)-2-фуранкарбоксамид Пример 252: N-этил-3-(триметилсилил)-2-фуранкарбоксамид Таким же образом, как это описано в примерах 248 и 249, 2-фурановую кислоту переводили в соединение в соответствии с примером 251 (2,7г, темп, плавл. 99-102) и соединение в соответствии с примером 252 (1г, темп, плавл. 69 - 72). Оба соединения представляли собой белые твердые вещества.

Пример 253

N-этил-1-[(триметилсилил)метил]-1Н-пиррол-2-карбоксамид Смесь 1-метил-2-пирролкарбоковой кислоты (10г, 80ммоль) в 25мл оксалилхлорида, к которой было добавлено 6 капель ДМФ, кипятили в течение часа с обратным холодильником, после чего охлаждали до комнатной температуры и избыток оксалилхлорида удаляли в вакууме. Полученный сырой хлорангидрид кислоты растворяли в СН₂Cl₂ и медленно добавляли этот раствор к 40мл 70%-ного водного раствора этиламина при -15 ÷ 10°C. Реакционную смесь перемешивали в течение часа при комнатной температуры, после чего выливали в воду и подвергали экстракции СН₂Cl₂. Органический раствор промывали рассолом, высушивали и концентрировали. Остаток подвергали очистке с помощью флеш-хроматографии, используя в качестве подвижной фазы 25%-ный этилацетат вгексане. В результате получали 9,5г целевого продукта в виде желтоватого твердого вещества.

К этиламиду (1,5г, 10ммоль) в 16мл ТГФ добавляли в атмосфере азота 12мл 2,5М раствора n-BuLi вгексане при температуре около 30°C. Полученный раствор перемешивали в течение часа при температуре окружающей среды, после чего медленно добавляли к нему 6мл ТМСCl при 0°C и продолжали перемешивание при температуре окружающей среды в течение еще часа. После этого раствор выливали в ледяную воду и подвергали экстракции СН₂Cl₂. Органический раствор промывали сначала водой, а затем рассолом, высушивали и концентрировали в вакууме. После флеш-хроматографии остатка с использованием в качестве подвижной фазы 10%-ного этилацетата вгексане получали 0,6г целевого соединения в виде оранжевой маслянистой жидкости, $n_D^{25} = 1,5185$.

Пример 254

5-хлор-N-этил-3-(триметилсилил)-2-тиофенкарбоксамид

Целевое соединение получали, используя в качестве исходного материала 5-хлор-2-тиофенкарбоновую кислоту, по способу в соответствии с примером 248. Выход 1,5г. Полученный продукт представлял собой белое твердое вещество. Темп, плавл. 105 - 108°C.

Пример 255

N,N-диэтил-3-(триметилсилил)-2-тиофенкарбоксамид

К раствору соединения в соответствии с примером 248 (1,1г, 5ммоль) в 10мл ТГФ добавляли по каплям, в атмосфере азота, 2,4мл 2,5М раствора n-BuLi вгексане при -40°C. Перемешивание продолжали в течение часа при -30-г-80°C, после чего к смеси добавляли по каплям 2г этилиодида. Смесь затем нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 18 часов и выливали в смесь воды и СН₂Cl₂. Органический слой отделяли, промывали рассолом, высушивали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали очистке на колонке, заполненной силикагелем, используя в качестве элюента 10%-ный этилацетат вгексане. В результате получали 1г целевого соединения в виде бесцветной маслянистой жидкости, $n_D^{25} = 1,5218$.

Пример 256

N-этил-5-метил-3-(триметилсилил)-2-тиофенкарбонсамид

Целевое соединение получали исходя из 5-метил-2-тиофенкарбоновой кислоты по способу в соответствии с примером 248. В результате получали 3,6г продукта в виде белого твердого вещества. Темп, плавл. 112 - 115°C.

Пример 257

N-этил-5-иод-3-(триметилсилил)-2-тиофенкарбоксамид

Соединение в соответствии с примером 248 подвергали взаимодействию с иодом по способу в соответствии с примером 248, стадия (с), получая в результате 0,5г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Темп, плавл. 85 - 88°C.

Пример 258

N-этил-5-формил-3-(триметилсилил)-2-тиофенкарбоксамид

а) К диизопропиламину (12,6г, 0,125моля) в 100мл ТГФ медленно добавляли при -40°C 2,5М раствор н-BuLi в гексане (52мл, 0,13моля) и перемешивали смесь при этой температуре в течение 0,5 часа. Раствор затем охлаждали до -60°C и добавляли к нему раствор соединения в соответствии с примером 248 (12,1г) в 60мл ТГФ. Перемешивание продолжали в течение часа при -50 ÷ -60°C, после чего смесь выливали в смесь эфира и сухого льда и подвергали ее экстракции водой. Водный слой подкисляли концентрированной HCl и подвергали экстракции CH₂Cl₂. Органический слой промывали рассолом, высушивали и концентрировали в вакууме, получая в результате 5-[(этиламино)карбонил]-4-(триметилсилил)-2-тиофенкарбоновую кислоту.

в) К раствору полученной на стадии (а) кислоты (3,6г, 12ммоль) в 30мл ТГФ добавляли по каплям при 0°C 1М раствор диборана в ТГФ. После окончания добавления реакционную смесь перемешивали в течение часа при комнатной температуре, после чего осторожно выливали в ледяную воду и подвергали экстракции CH₂Cl₂. Органический слой промывали рассолом, высушивали и концентрировали в вакууме. Полученный сырой продукт подвергали очистке с помощью флеш-хроматографии, используя в качестве элюента 30%-ный этилацетат в гексане. В результате получали 2,5г N-этил-5-(оксиметил)-3-(триметилсилил)-2-тиофенкарбоксамида.

с) К полученному на стадии (в) соединению (1,3г, 5ммоль) в 40мл CH₂Cl₂ с добавкой 1,8г целита добавляли 2,4г хлорхромата пиридиния и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. После этого CH₂Cl₂ раствор фильтровали через целит, фильтрат промывали водой и рассолом, высушивали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали очистке с помощью флеш-хроматографии, используя в качестве элюента 10%-ный этилацетат в гексане. В результате получали 1,1г целевого соединения в виде желтоватого твердого вещества. Темп, плавл. 62 - 65°C.

Пример 259

N-этил-4-(триметилсилил)-5-изотиазолкарбоксамид

а) 5-изотиазолкарбоновую кислоту получали из изотиазола, н-BuLi и сухого льда по способу в соответствии с примером 258, стадия (а).

в) Полученную кислоту переводили в целевое соединение путем взаимодействия ее с 70%-ным водным раствором этиламина и затем TMSCl по способу в соответствии с примером 248. В результате получали 0,3г целевого соединения в виде желтой маслянистой жидкости $n_D^{25} = 1,5275$.

Пример 260

N-этил-5-(метилсульфинил)-3-(триметилсилил)-2-тиофенкарбоксамид К раствору 3,4г смеси (в соотношении 50:50) соединения в соответствии с примером 248 и 5-(метилтио)-3-(триметилсилил)-2-тиофенкарбоксамида (полученного путем взаимодействия соединения в соответствии с примером 248 и метилметантиосульфата) по способу в соответствии с примером 248, стадия "с" добавляли периодат натрия (1г, 4ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. После этого растворитель удаляли в вакууме и остаток подвергали хроматографическому разделению в колонке, заполненной силикагелем, используя в качестве элюента 10-, 30- и затем 70%-ный этилацетат в гексане. В результате получали 1г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Темп. плавл. 71 - 76°C.

Пример 261

N-этил-5-(метилтио)-3-(триметилсилил)-2-тиофенкарбоксамид К раствору соединения в соответствии с примером 260 (0,6г) и NaI (0,8г) в 10мл ацетона медленно добавляли при 0°C 0,4мл ангидрида трифторуксусной кислоты и перемешивали смесь при этой температуре в течение еще часа. После этого добавляли к ней CH₂Cl₂ и насыщенный водный раствор метабисульфита. Органический слой отделяли, промывали рассолом, высушивали и концентрировали. После флеш-хроматографии остатка с использованием 10% этилацетата/гексана получали 0,5г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Темп, плавл. 58 - 61°C.

Пример 262

5-хлор-N-(2-пропенил)-3-(триметилсилил)-2-тиофенкарбоксамид Целевое соединение получали из 5-хлор-2-тиофенкарбоновой кислоты и аллиламина и последующего взаимодействия образующегося продукта с TMSCl по способу в соответствии с примером 248. Выход целевого соединения, полученного в виде белого твердого вещества, составлял 0,7г. Темп, плавл. 63 - 66°C.

Пример 263

5-хлор-N-(2-оксиэтил)-3-триметилсилил-2-тиофенкарбоксамид

По способу в соответствии с примером 248, стадия (с), раствор 5-хлор-2-тиофенкарбоновой кислоты (3,3г, 20ммоль) в ТГФ подвергали взаимодействию с 20мл 2,5М раствора н-BuLi в гексане, после чего прекращали

реакцию путем добавления 8мл TMSCl. В результате получали сырую 5-хлор-3-(триметилсилил)-2-тиофенкарбоновую кислоту.

Полученную кислоту и каталитическое количество ДМФ в 10мл тионилхлорида кипятили в течение 2 часов с обратным холодильником, после чего смесь охлаждали до комнатной температуры и избыток тионилхлорида удаляли в вакууме. Сырой хлорангидрид кислоты подвергали взаимодействию с 2-аминоэтанолом по способу в соответствии с примером 248, стадия (в), получая в результате 0,9г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Темп, плавл. 110 - 114°C.

Пример 264

5-хлор-N-(2-хлорэтил)-3-(триметилсилил)-2-тиофенкарбоксамид

Раствор соединения в соответствии с примером 263 (0,4г) и 1мл тионилхлорида в 6мл CH₂Cl₂ кипятили в течение часа с обратным холодильником, после чего выливали в ледяную воду и добавляли еще CH₂Cl₂. Органический слой отделяли, прорывали рассолом, высушивали и концентрировали. После флеш-хроматографии остатка с использованием 5% этилацетата/гексана в качестве элюента получали 0,4г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Темп, плавл. 68 - 72° С.

Пример 265

5-хлор-N-[[метил сульфонил]окси]этил]-3-(триметилсилил)-2-тиофенкарбоксамид

К раствору соединения в соответствии с примером 263 (0,4г) и 0,5мл триэтиламина в 10мл CH₂Cl₂ добавляли при 0°C метансульфонилхлорид (0,2мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. После этого к ней добавляли воду и слои разделяли. Органический раствор промывали рассолом, высушивали и концентрировали. После очистки с помощью флеш-хроматографии с использованием в качестве элюента 30% этилацетата/гексана получали 0,4г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Темп, плавл. 82 - 86°C.

Пример 266

5-бром-N-этил-3-(триметилсилил)-2-тиофенкарбоксамид

Целевое соединение получали из соединения в соответствии с примером 248 и брома по способу в соответствии с примером 248, стадия (с). После очистки с помощью флеш-хроматографии с использованием в качестве элюента 5% этилацетата/гексана получали 0,6г продукта в виде белого твердого вещества. Темп, плавл. 96 - 98°C.

Пример 267

4-бром-N-этил-2-(триметилсилил)-3-тиофенкарбоксамид

а) К раствору 3,4-дибромтиофена (15г, 62ммоль) в 80мл эфира добавляли по каплям в атмосфере аргона 75мл 1,7М трет-BuLi в пентане при температуре ниже -73°C и перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 0,5 часа. После этого эфирный раствор выливали в сухой лед и подвергали его экстракции водой. Водный раствор прорывали эфиром и подкисляли концентрированной HCl. Выпадающий твердый осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе, получая в результате 3г 4-бром-3-тиофенкарбоновой кислоты. Выход 70,3%.

в) N-этил-4-бром-3-тиофенкарбоксамид получали из 4-бром-3-тиофенкарбоновой кислоты (7г, 34ммоль) и 70%-ного водного раствора этиламина по способу в соответствии с примером 248, стадии (а) и (в). Выход 64,5%.

с) Раствор полученного соединения (1,3г, 8,1ммоль) в ТГФ подвергали металлированию LDA (полученным из диизопропиламина и 2,5М n-BuLi в гексане по способу в соответствии с примером 250), после чего прекращали реакцию путем добавления TMSCl, как это описано в примере 248, стадия (с). В результате получали 1,1г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Выход 44,5%. Темп, плавл. 93 - 96°C.

Пример 268

5-бром-N-этил-2-(триметилсилил)-3-тиофенкарбоксамид

а) К раствору 3-тиофенкарбоновой кислоты (7,7г, 60ммоль) в 70мл уксусной кислоты добавляли раствор 3,6г брома в 50мл уксусной кислоты при комнатной температуре и перемешивали смесь в этих условиях в течение 0,5 часа. После этого ее выливали в 600мл ледяной воды. Выпадающий осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали на воздухе, получая в результате 7,9г 5-бром-3-тиофенкарбоновой кислоты.

в) 5-бром-N-этил-3-тиофенкарбоксамид получали из 5-бром-3-тиофенкарбоновой кислоты (2,1г, 10ммоль) и 70%-ного водного раствора этиламина по способу в соответствии с примером 248, стадии (а) и (в). Выход 70%.

с) Соединение, полученное на стадии (в) (1,3г, 5,6ммоль), подвергали металлированию LDA (полученным из диизопропиламина и 2,5 М раствора n-BuLi в гексане, как это описано в примере 250) и затем взаимодействию с TMSCl по способу в

соответствии с примером 248, стадия (с). В результате получали целевое соединение в виде белого твердого вещества. Выход 70,6%. Темп, плавл. 96 - 98°C.

Пример 26—

N-этил-2,5-бис(триметилсилил)-3-тиофенкарбоксамид

К раствору 5-бром-3-тиофенкарбоновой кислоты в 40мл ТГФ добавляли по каплям в атмосфере азота при температуре ниже -70°C 9мл 2,5 М раствора n-BuLi в гексане и перемешивали реакционную смесь в течение часа при -78°C. После этого к ней добавляли при температуре ниже -70°C 3,6мл TMSCl и продолжали перемешивание при -78°C в течение еще часа. Раствор затем нагревали до 0°C и выливали в воду, после чего промывали эфиром. Водный слой отделяли, подкисляли концентрированной HCl и подвергали экстракции CH₂Cl₂. Органический раствор высушивали над MgSO₄ и концентрировали, получая в результате смесь кислот.

Полученные кислоты переходили в соответствующие этиламиды, как это описано на стадиях (а) и (в) примера 248, и подвергали спесь очистке с помощью флеш-хроматографии, используя в качестве элюента 10% этилацетат/гексан. В результате получали 0,4г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Темп, плавл. 106 - 111°C.

Пример 270

N-этил-2-(триметилсилил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксамид

а) К смеси циклогексанона (20г, 0,2моля), этилцианоацетата (22,6г, 0,2моля) и серы (6,0г, 0,22моля) в 70мл абсолютного этанола быстро добавляли 20мл диэтиламина при необходимости реакционную смесь охлаждали на водяной бане, чтобы температура ее была ниже 60°C, и затем перемешивали при 30-46°C в течение 2 часов, и добавляли воду. Выпадающий осадок отфильтровывали, высушивали на воздухе и перекристаллизовывали из этанола, получая в результате 31г

этил-2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-кар-боксилата.

в) К бромиду меди (II) (14г) и 90%-ному третбутилнитриту (10мл) в 40мл ацетонитрила добавляли при 50°C порциями полученный на стадии (а) амин таким образом, чтобы температура не превышала 65°C. После окончания добавления реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 часа и распределяли между водой и этилацетатом. Этилацетатный раствор промывали водой и затем рассолом, высушивали и концентрировали. Полученный сырой продукт подвергали очистке с помощью хроматографии, используя в качестве элюента 2% этилацетат-гексан. В результате получали смесь этил-2-бром-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата и этил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксилата в соотношении 3 : 1.

Раствор этой смеси этиловых эфиров (5г) и гидроксида калия (3г) в 20мл этанола кипятили в течение 2 часов с обратным холодильником, после чего растворитель удаляли в вакууме, к твердому остатку добавляли воду и подкисляли водный раствор концентрированной HCl. Выпадающий осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали на воздухе, получая в результате 3.8г смеси кислот.

Смесь этих двух кислот (3,3г) и каталитического количества ДМФ в 10мл тионилхлорида кипятили в течение 2 часов с обратным холодильником, после чего охлаждали и концентрировали в вакууме. Полученную смесь сырых хлорагидридов кислот растворяли в 20мл CH_2Cl_2 и добавляли раствор к 20мл 70%-ного родного раствора этиламина при температуре ниже -20°C. Смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре, после чего органический слой отделяли, промывали водой, а затем рассолом, высушивали и концентрировали. После очистки полученного сырого продукта с помощью флеш-хроматографии с использованием в качестве элюента 15%-ного этилацетата вгексане получали 3,2г 2-бром-N-этил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксамид и 0,4г N-этил-4,5,6,7- тетрагидробензо[b]тиофенкарбоксамид.

с) Полученное 2-бромпроизводное подвергали взаимодействию с TMSCl по способу в соответствии с примером 248, стадия (с).

После очистки с помощью колоночной хроматографии с использованием в качестве элюента 12%-ного этилацетата вгексане получали 1,1г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Темп, плавл, 107 - 112°C.

Пример 271

4,5-диметил-N-этил-2-(триметилсилил)-3-тиофенкарбоксамид

Таким же образом, как это описано в примере 270, используя в качестве исходного материала метилэтилкетон, получали целевое соединение в виде белого твердого вещества. Темп, плавл. 90 - 94°C.

Пример 272

N-этил-N-(метилтио)-3-(триметилсилил)-2-тиофенкарбоксамид

К раствору соединения в соответствии с примером 248 (1,6г, 6,6ммоль) в 20мл ТГФ добавляли по каплям в атмосфере азота 3мл 2,5 М раствора n-BuLi вгексане с такой скоростью, чтобы температура смеси была ниже -70°C, и перемешивали ее в течение часа при -78°C. После этого к смеси добавляли раствор метилметантиосульфоната (0,9г, 7,1ммоль) в ТГФ. Добавление производили по каплям, с такой скоростью, чтобы температура смеси была ниже -70°C. После этого смесь перемешивали в течение еще часа при -78°C, затем нагревали до 0°C и выливали в воду. Добавляли к смеси CH_2Cl_2 , водный слой отделяли и подвергали экстракции CH_2Cl_2 . Объединенные органический слой промывали рассолом, высушивали (MgSO_4) и концентрировали. После очистки полученного сырого продукта на колонке с силикагелем, с использованием в качестве элюента 10%-ного этилацетата вгексане получали 1,2г целевого соединения в виде бесцветной маслянистой жидкости. $n_D^{24} = 1,5519$.

Пример 273

5-хлор-N-(метилтио)-N-2-пропенил-3-(триметилсилил)-2-тиофенкарбоксамид

Соединение в соответствии с примером 262 (1,1г) подвергали взаимодействию с 0,52г метилметантиосульфоната таким же образом, как это описано при получении соединения в соответствии с примером 272. Полученное целевое соединение (0,6г) подвергали очистке с помощью флеш-хроматографии, используя в качестве элюента 2% этилацетат-гексан. Очищенный продукт представлял собой бесцветную маслянистую жидкость. $n_D^{25} = 1,5698$.

Пример 274

N-этил-3-(триметилсилил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-8-карбоксамид

К 9,4мл ДМФ в 30мл 1,2-дихлорэтана добавляли по каплям при температуре ниже 10°C оксихлорид фосфора. Смесь нагревали до комнатной температурой добавляли к ней 10,3мл циклогексанона в 10мл

1,2-дихлорэтэна. После окончания добавления смесь нагревали в течение 3 часов при 60 - 65°C, затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли к ней при температуре ниже 20°C раствор 30г ацетата натрия в 60мл воды. Органический слой отделяли, промывали водой и затем рассолом и высушивали.

К полученному сырому альдегиду в 1,2-дихлорэтэне добавляли в один прием 9мл метилтиоацетата, а затем по каплям 20мл триэтиламина. При этом начиналась экзотермическая реакция. Смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре, после чего органический слой прорывали 3н HCl, затем водой и рассолом, высушивали и концентрировали.

К полученной маслянистой жидкости добавляли 4мл 20%-ного метанольного раствора метоксида натрия и 60мл метанола и кипятили полученный раствор в течение 6 часов с обратным холодильником. Затем его охлаждали и растворитель удаляли в вакууме. К остатку добавляли CH_2Cl_2 и воду. Органический; слой отделяли, промывали рассолом, высушивали и концентрировали, получая в результате 12,6г сырого метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксилата в виде маслянистой жидкости.

Смесь 2,2г полученного метилового эфира и 20мл 70%-ного водного раствора этиламина перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов, после чего добавляли к ней воду и CH_2Cl_2 - Органический слой отделяли, промывали рассолом, высушивали и концентрировали, получая в результате 2г этиламида в виде желтоватого твердого вещества. Темп, плавл. 133 - 135°C.

Целевое соединение получали из этого этиламида (1,1г, 5ммоль) и TMSCl по способу в соответствии с примером 248, стадия (с). После очистки с помощью флеш-хроматографии с использованием в качестве элюента 10%-ного этилацетата вгексане получали 1г продукта в виде белого твердого вещества. Темп, плавл. 126 - 128°C.

Пример 275

N-этил-5-(метиламино)-2-(триметилсилил)бензамид

К раствору соединения в соответствии с примером 217 (0,29г, 1,2ммоль) и бензотриазола (0,143г, 1,2ммоль) в абсолютном этаноле (5мл) добавляли при комнатной температуре 37%-ный водный раствор формальдегида (0,090мл, 1,2ммоль). Путем охлаждения к аликвотной части этой смеси и добавления к ней небольшого количества воды вызывали выпадение осадка. Этот осадок снова добавляли к реакционной смеси, которую перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем охлаждали в течение 6 часов в холодильнике. Смесь затем фильтровали и высушивали в вакууме (P_2O_5), получая в результате 0,308г 5-[(1Н-бензотриазол-1-илметил)амино]-N-этил-2-(триметилсилил)бензамида в виде белого твердого вещества. Выход 70%. Темп, плавл. 207 - 208°C.

Смесь полученного соединения (0,222г, 0,6ммоль) и боргидрида натрия (45мг, 1,2ммоль) в ТГФ (10мл) кипятили в течение 30 минут с обратным холодильником. После охлаждения ее выливали в воду, подщелачивали 2,5 н раствором NaOH и подвергали экстракции эфиром. Органические слои промывали эфиром, высушивали (MgSO_4) и концентрировали. Сырой продукт подвергали очистке путем перекристаллизации из смесигексанов, получая в результате целевое соединение (0,114г, 76%) в виде белого твердого вещества. Темп, плавл. 131 - 132°C.

Пример 276

2-хлор-N-этил-6-(триметилсилил)-3-[триметилсилил]этинил]бензамид

К суспензии соединения в соответствии с примером 233 (0,763г, 2,0ммоль), дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия (26мг, 0,04ммоль) и иодида меди (15мг, 0,08ммоль) в безводном триэтилаmine (10мл) добавляли триметилсилацетилен (0,236г, 2,4ммоль). Коричневую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 часа, концентрировали, суспендировали остаток в эфире и фильтровали через силикагель (эфир). Полученный сырой продукт подвергали дополнительной очистке с помощью флеш-хроматографии (этилацетат/гексаны) и затем перекристаллизации из смесигексанов. В результате получали целевое соединение (0,618г, 88%). Темп, плавл. 131 - 132°C.

Пример 277

2-хлор-3-этинил-N-этил-6-(триметилсилил)бензамид

К раствору соединения в соответствии с примером 239 (0,382г, 1,0ммоль), тетраакис(трифенилфосфин)палладия (0) (23мг, 0,02ммоль) и 2,6-дитретбутил-4-метилфенола (1,5мг) в толуоле (10мл) добавляли винилтрибутилолово (0,349г, 1,1ммоль). Образующийся желтоватый раствор кипятили в течение 24 часов с обратным холодильником, добавляли еще 15мг тетраакис(трифенилфосфин)палладия(0) и продолжали кипячение в течение еще 24 часов. Охлажденную смесь разбавляли эфиром, фильтровали через целит, концентрировали и остаток подвергали очистке с помощью радиальной хроматографии (этилацетат/гексаны) и затем перекристаллизации из пентана. В результате получали целевое соединение (0,060г, 21%) в виде белых игольчатых кристаллов. Темп, плавл. 127 - 128°C.

Пример 278

Диэтиловый эфир [2-хлор-6-(триметилсилил)бензоил]этилфосфорамидовой кислоты

К раствору 5,0г (28,0ммоль) диэтилхлорфосфата в 70мл дихлорэтэна, охлажденному на ледяной бане, добавляли 4,1г (63,6ммоль) этиламина (в виде 70%-ного водного раствора). Смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре и затем распределяли между эфиром к водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали (MgSO_4) и фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме и остаток перегоняли с шариковым дефлегматором (0,8 тор, 90°C), получал в результате 2,7г (52%) диэтил-К-этилфосфорамидата 2 в виде бесцветной маслянистой жидкости.

К раствору 0,8г (4,4ммоль) полученного фосфорамидата в 40мл сухого ТГФ, охлажденному до -70°C, добавляли 1,8мл (4,5ммоль) n-BuLi (2,5М раствор вгексане). Смесь перемешивали в течение 10 минут при -70°C

и затем добавляли к ней раствор 1,0г (4,05ммоль) соединения в соответствии с примером (в) в 10мл сухого ТГФ. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 45 минут. Затем ее кипятили в течение 30 минут с обратным холодильником и охлаждали до комнатной температуры, после чего распределяли между эфиром и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали (MgSO₄) и фильтровали через силикагель. Фильтрат упаривали в вакууме и остаток подвергали хроматографии (высокопроизводительная жидкостная хроматография, 35% этилацетат/гексан). В результате получали 1,0г (62%) бесцветной маслянистой жидкости. $n_D^{25} = 1,5060$.

Пример 279

2-хлор-N-этил-N-[(метилтио)метил]-6-(триметилсилил)бензамид

К раствору 2,0г (7,8ммоль) соединения в соответствии с примером 45 в 30мл сухого ТГФ добавляли 7,9мл (7,9ммоль) бис(триметилсилил)амида натрия (1,0М раствор в ТГФ). К полученной смеси добавляли 1,0г (10,4ммоль) хлорметилметил сульфид а. Смесь пересевали в течение 15 минут и добавляли к ней еще 0,65г (6,7ммоль) хлорметилметилсульфида. Перемешивание при комнатной температуре продолжали в течение еще часа, после чего смесь кипятили в течение 28 часов с обратным холодильником. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между эфиром и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали (MgSO₄) и фильтровали через силикагель. Фильтрат упаривали в вакууме и остаток подвергали хроматографической очистке (высокопроизводительная жидкостная хроматография, 8% этилацетат/гексан). В результате получали 1,1г (45%)

бесцветной маслянистой жидкости, $n_D^{25} = 1,5526$.

Пример 280

2-[(1,1-диметилэтил)сульфонил]-N-этил-6-фторбензамид

Охлажденный до 0°C раствор (N-этил-4-фтор-6-(1,1-диметилэтилтио)бензамида в соответствии с примером 194 (0,15г, 0,59ммоль) в металоле (5мл) смешивали с находящимся при этой же температуре раствором OXONE® (1,08г, 1,76ммоль) в воде (5мл). Смесь перемешивали в течение ночи, после чего выливали в 25%-ный водный раствор метабисульфита (100мл) и трижды подвергали экстракции эфиром, порциями по 100мл. Объединенные органические экстракты промывали сначала рассолом, а затем водой, высушивали (MgSO₄) к концентрировали, получая в результате целевое соединение в виде прозрачной маслянистой жидкости.

Пример 281

2-хлор-6-[(1,1-диметилэтил)метиламино]-N,N-(диэтил)бензамид

Раствор N-третбутил-р-лактама (3,3г, 18,9ммоль) в соответствии с примером 188 и диэтиламина (4,6г, 62,4ммоль) в CH₂Cl₂ (100мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель затем отгоняли и остаток растирали с циклогексаном. Фильтрат концентрировали, получая в результате маслянистую жидкость. 500мг полученного продукта подвергали очистке с помощью радиальной хроматографии, используя в качестве элюента смесь EtOAc и циклогексана. В результате получали 478мг N,N-диэтил-2-(N-третбутиламино)бензамида в виде оранжевой маслянистой жидкости.

Выход 95%.

Смесь N,N-диэтил-2-(N-третбутиламино)бензамида (4,2г, 17ммоль), карбоната калия (3,1г, 22ммоль) и MeI (3,1г, 22ммоль) в ДМФ (75мл) нагревали в течение ночи при 40°C. Реакция при этом не заканчивалась, поэтому к смеси добавляли еще 3,1г (22ммоль) MeI, нагревали в течение суток при 40°C, после чего распределяли между EtOAc и водой. EtOAc-экстракт высушивали (MgSO₄) концентрировали и остаток подвергали очистке с помощью высокопроизводительной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента смесь этилацетата и циклогексана в ее отношении 1 : 4. В результате получали 3,22г N,N-диэтил-2-(N-метил-N-третбутиламино)бензамида в виде желтой маслянистой жидкости. Выход 72%.

Раствор 1,3М втор-BuLi в циклогексане (3,5мл, 4,6ммоль) добавляли по каплям к охлажденному смесью сухого льда и ацетона раствору TMEDA (0,7мл, 4,8ммоль) в ТГФ (10мл), после чего такие по каплям - раствор N,N-диэтил-2-(N-метил-N-третбутиламино)бензамида (1,0г, 3,8ммоль) в ТГФ (5мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 50 минут при -78°C, после чего добавляли к ней растворгексахлорэтана (2,7г, 11,4ммоль) в ТГФ (5мл) переживали в течение 30 минут при -78°C, нагревали до -30°C, разбавляли водой и дважды подвергали экстракции EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO₄), концентрировали и остаток подвергали очистке с помощью высокопроизводительной жидкостной хроматографии, используя в качестве элюента смесь EtOAc и циклогексана в соотношении 3 : 17. В результате получали 577мг целевого соединения в виде желтой маслянистой жидкости. Выход 51%.

Пример 282

2-хлор-N-этил-5-(триметилсилил)-4-тиазолкарбоксамид

а) Смесь 90%-ного бромпирувата (54,2г, 0,25моля) и тиомочевины (20г, 0,263моля) в 500мл абсолютного этанола кипятили в течение часа с обратным холодильником, а затем перемешивали в течение 2 часов при температуре окружающей среды. Этанол отгоняли в вакууме, а остаток суспендировали в ледяной воде и добавляли твердый карбонат калия до щелочной реакции. Осадок отфильтровали, тщательно промывали водой и высушивали на воздухе, получая в результате 42г этил-2-амино-4-тиазолкарбоксилата.

в) К смеси хлорида меди (II) (20г, 0,15моля) и 90%-ного третбутилнитрила (24мл, 0,18моля) в 500мл ацетонитрила добавляли при 60°C порциями этил-2-амино-4-тиазолкарбоксилат (21г, 0,12моля), поддерживая температуру равной 60 - 65°C. После окончания добавления реакционную смесь нагревали в течение часа при

80°C, затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в смесь воды, CH₂Cl₂ и 25мл концентрированной HCl. Водный слой отделяли и подвергали экстракции CH₂Cl₂. Объединенные органические слои промывали сначала водой, а затем рассолом, высушивали и концентрировали, получая в результате 31,5г этил-2-хлор-4-тиазоликарбоксилата.

с) смесь NaOH (1,9г, 47,5ммоль) и этил-2-хлор-4-тиазоликарбоксилата (7,6г, 40ммоль) в 100мл абсолютного этанола перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре, после чего этанол отгоняли в вакууме, а остаток растворяли в воде. Бедный слой промывали эфиром и подкисляли концентрированной HCl. Выпадающий осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе, получая в результате 4г 2-хлор-4-тиазоликарбоновой кислоты.

д) Хлорангидрид 2-хлор-4-тиазоликарбоновой кислоты (полученный из 2-хлор-4-тиазоликарбоновой кислоты, тионилхлорида и каталитического количества ДМФ) подвергали взаимодействию с 70%-ным водным раствором этиламина, получая в результате 2-хлор-М-этил-4-тиазоликарбоксамид. Полученное соединение подвергали взаимодействию с TMSCl по способу в соответствии с примером 248, стадия (с).

После очистки с помощью флеш-хроматографии с использованием в качестве элюента 3%-ного этилацетата в гексане получали 2,5г целевого соединения в виде желтоватой маслянистой жидкости. Выход 55,6%. $n_D^{20} = 1,5313$.

Пример 283

2-хлор-N-этил-8-(триметилсилил)-4-тиазоликарбоксамид

2-хлортиазол получали из 2-аминотиазола по способу в соответствии с примером 282, стадия в). После перегонки получали продукт в виде прозрачной жидкости с темп. кип. 145 - 150°C, который подвергали взаимодействию с n-BuLi к сухим льдом по способу в соответствии с примером 258, стадия а. В результате получали 2-хлор-5-тиазоликарбоновую кислоту.

Полученное соединение подвергали взаимодействию с 70%-ным водным раствором этиламина, а затем с TMSCl по способу в соответствии с примером 248. В результате получали 0,9г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Выход 54,2%. Темп, плавл. 101 - 103°C.

Пример 284

N-этил-5-(триметилсилил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид

К раствору пиразола (1,7г, 25ммоль) и 4мл триэтиламина в 50мл сухого ТГФ добавляли при 0°C этилизоцианат (2г, 28ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. После этого к нему добавляли этилацетат и 2 н HCl. Бедный слой отделяли и подвергали экстракции этилацетатом. Объединенные этилацетатные слои промывали рассолом, высушивали и концентрировали в вакууме, получая в качестве остатка маслянистую жидкость. Эту маслянистую жидкость растирали с холодным гексаном, получая в результате 2,5г N-этил-1Н-пиразол-1-карбоксамид в виде белого твердого вещества.

Раствор этого соединения в ТГФ подвергали металлизации диизопропиламин (полученным из диизопропиламина и 2,5 М раствора n-BuLi в гексане по способу в соответствии с примером 250, стадия "а"), после чего прекращали реакцию путем добавления TMSCl, как это описано в примере 248. В результате получали 0,6г целевого соединения в виде оранжевой маслянистой жидкости. $n_D^{20} = 1,6627$.

Пример 285

2-хлор-N-этил-6-(1,1-диметилэтил)бензамид

2-третбутил-N-этилбензамид получали из 2-третбутилбензоилхлорида (полученного по способу в соответствии с примером 186) и 70%-ного водного раствора этиламина по способу в соответствии с примером 248, стадия (в).

К раствору 2-третбутил-N-этилбензамида (44г, 215ммоль) и TMEDA (70мл, 446ммоль) в 500мл ТГФ быстро добавляли при -70°C в атмосфере азота 520мл 1,3 М раствора втор-BuLi в циклогексане, поддерживая температуру реакционной смеси ниже -60° С. После окончания добавления смесь нагревали до -30°C и перемешивали ее при -30 ÷ 26°C в течение 50 минут. Затем раствор охлаждали до температуры ниже -70°C и добавляли к нему раствор гексахлорэтана (80г) в 250мл ТГФ при температуре -70 ÷ -65°C. Перемешивание при температуре ниже -70°C продолжали в течение 0,5 часа, после чего раствор выливали в воду, добавляли к нему CH₂Cl₂ и 3 н HCl, водные слои отделяли и подвергали экстракции CH₂Cl₂. Объединенные органические слои промывали водой, высушивали и концентрировали в вакууме. Твердый остаток растирали гексаном и подвергали очистке с помощью флеш-хроматографии, используя в качестве элюента 15% этилацетат/гексан. В результате получали целевое соединение в виде белого твердого вещества. Темп, плавл. 121 - 123°C.

Пример 286

4,5-диметил-N-этил-3-(триметилсилил)-2-тиофенкарбоксамид Целевое соединение получали из метилэтилкетона по способу в соответствии с примером 274. Полученный продукт представлял собой белое твердое вещество. Темп. плавл. 77 - 80°C.

Пример 287

5-хлор-N-окси-N-(1-метилэтил)-3-(триметилсилил)-2-тиофенкарбоксамид Хлорангидрид

5-хлор-3-(триметилсилил)-2-тиофенкарбоновой кислоты получали путем взаимодействия 1г

5-хлор-3-(триметилсилил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (полученной таким же образом, как это описано в

примере 263) и 6мл тионилхлорида по способу в соответствии с примером 248, стадия (а). Полученный продукт растворяли в CH_2Cl_2 при 0°C и добавляли приготовленный раствор к смеси N-изопропилгидроксиламингидрохлорида (0,55г, 5ммоль) и 4г NaHCO_3 в 20мл CH_2Cl_2 и 20мл воды. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 3 часов при комнатной температуре, после чего органический слой отделяли, промывали рассолом, высушивали и концентрировали. Остаток подвергали очистке с помощью флеш-хроматографии, используя в качестве элюента 8% этил ацетат/гексан. В результате получали 80мг целевого соединения. Темп, плавл. $146 - 150^\circ\text{C}$.

Пример 288

N-этил-1-метил-5-(триметилсилил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

Раствор этил(этоксиметил)цианоацетата (68г, 0,4моля) и метилгидразина (18,5г, 0,4моля) в 200мл абсолютного этанола кипятили в течение 1,5 часа с обратным холодильником, после чего охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток растирали с эфиром, получая в результате 54г сырого 5-амино-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата. Выход 75,4%.

К раствору 90%-ного трет-бутилнитрита (50мл, 0,37моля) в 200мл ДМФ добавляли порциями этил-5-амино-1-метил-N-пиразол-4-карбоксилат (39г, 0,23моля), поддерживая температуру смеси равной примерно 30°C . После окончания добавления смесь нагревали до 50°C и перемешивали ее при этой температуре в течение 0,5 часа. Смесь затем выливали в 100мл концентрированной HCl и 40мл воды и подвергали экстракции CH_2Cl_2 . Органический раствор промывали сначала водой, а затем рассолом, высушивали и концентрировали.

После перегонки остатка в вакууме получали 32,4г этил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата в виде прозрачной жидкости. Темп. кип. $65 - 80^\circ\text{C}$ при 0,1 тор.

Раствор этил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата (20,2г, 131ммоль) и NaOH (6,3г, 156ммоль) в 200мл абсолютного этанола кипятили в течение 2 часов с обратным холодильником и затем перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. После этого растворитель отгоняли в вакууме и остаток растворяли в воде. Водный раствор промывали эфиром к подкисляли концентрированной HCl . выпадающий осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали на воздухе, получая в результате 14,2г 1-метил-N-пиразол-4-карбоновой кислоты. Выход 86%.

N-этил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид получали из 1-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты и 70%-ного водного раствора этиламина по способу в соответствии с примером 248, стадии (а) и (в). Полученный продукт подвергали очистке с помощью флеш-хроматографии, используя в качестве элюента 10% этилацетат/гексан. Очищенный продукт представлял собой белое твердое вещество с темп, плавл. $103 - 106^\circ\text{C}$. Выход 54,7%.

Полученное соединение подвергали взаимодействию с TMSCl , как это описано в примере 248. В результате получали 1,2г целевого соединения в виде белого твердого вещества. Темп, плавл. $77 - 81^\circ\text{C}$.

Результаты элементного анализа

U A 4 5 3 0 1 C 2

Пример №	Элемент (рассчитано/найдено)
2	C 67.41, 66.98; H 9.29, 9.31; N 5.62, 5.52.
5 3	C 68.38, 38.36; H 9.56, 9.59; N 5.62, 5.31.
4	C 62.88, 62.95; H 8.29, 8.31; N 5.24, 5.21.
10 6	C 77.68, 76.22; H 10.19, 10.18; N 5.66, 5.50.
7	C 44.90, 44.91; H 5.92, 5.93.
10	C 66.82, 66.65; H 9.35, 9.37; N 4.33, 4.24.
15 14	C 70.04, 69.94; H 10.03, 10.04; N 4.80, 4.75.
15	C 59.23, 59.42; H 7.81, 7.97; N 4.93, 4.78.
18	C 60.48, 60.37; H 8.12, 8.12; N 4.70, 4.76.
20 22	C 57.86, 58.00; H 7.47, 7.52; N 5.19, 5.26.
23	C 60.48, 60.34; H 8.12, 8.08; N 4.70, 4.75.
25 35	C 65.97, 65.74; H 6.99, 6.94; N 4.05, 3.99.
36	C 61.61, 61.93; H 8.40, 8.17; N 4.49, 4.23.
38	C 55.70, 55.90; H 7.01, 7.07; N 4.64, 4.68.
30 39	C 59.23, 59.36; H 7.81, 7.85.
41	C 60.98, 60.88; H 7.51, 7.52; N 4.74, 4.73.
43	C 61.16, 61.13; H 7.98, 7.99; N 3.96, 3.94.
35	
40	
45	
50	
55	
60	
65	

U A 4 5 3 0 1 C 2

	44	C 69.26, 69.22; H 9.81, 9.82; N 5.05, 5.03.
	46	C 56.07, 55.96; H 7.39, 7.44.
5	50	C 63.35, 63.41; H 8.73, 8.77.
	55	C 60.17, 59.91; H 7.74, 7.80; N 4.68, 4.63.
10	56	C 58.91, 58.62; H 7.42, 7.35; N 4.91, 4.94.
	57	C 64.01, 63.88; H 8.60, 8.65; N 4.98, 4.94.
	58	C 68.38, 68.20; H 9.56, 9.62; N 5.32, 5.27.
15	59	C 60.48, 60.56; H 8.12, 8.14; N 4.70, 4.68.
	60	C 69.26, 69.31; H 9.81, 9.83; N 5.05, 5.06.
	61	C 56.76, 56.79; H 6.99, 7.02; N 4.41, 4.43.
20	63	C 68.38, 68.25; H 9.56, 9.47; N 5.32, 5.58.
	64	C 68.38, 68.14; H 9.56, 9.46; N 5.32, 5.61.
25	66	C 62.64, 62.49; H 8.66, 8.56; N 4.30, 4.57.
	67	C 65.97, 66.01; H 6.99, 7.00; N 4.05, 4.11.
	68	C 65.27, 65.30; H 9.31, 9.17; N 3.81, 3.90.
30	69	C 52.82, 52.97; H 6.65, 6.61; N 4.40, 4.44.
	77	C 52.82, 52.88; H 6.28, 6.27.
	78	C 54.42, 54.48; H 6.68, 6.63.
35	79	C 54.42, 54.35; H 6.68, 6.63.
	80	C 55.88, 55.99; H 7.03, 7.05.
40	81	C 55.88, 55.70; H 7.03, 6.99.
	85	C 61.61, 61.63; H 8.40, 8.37; N 4.49, 4.47.
	88	C 55.70, 55.80; H 7.01, 7.02; N 4.64, 4.69.
45	95	C 61.61, 61.50; H 8.40, 8.41; N 4.49, 4.75.
	96	C 65.27, 64.62; H 9.31, 9.16.
	97	C 60.17, 60.42; H 7.74, 7.80.
50	98	C 64.01, 63.76; H 8.60, 8.52.
	101	C 68.10, 68.21; H 7.79, 7.81; N 3.61, 3.66.
55	104	C 67.08, 66.83; H 8.04, 7.99.
	105	C 67.11, 67.00; H 6.76, 6.78.
	125	C 60.79, 60.95; H 6.60, 6.56.
60	127	C 64.47, 64.58; H 9.02, 9.06.
	128	C 58.60, 58.31; H 7.99, 7.94.
65	130	C 58.96, 59.11; H 7.42, 7.40; N 4.30, 4.25.
	164	C 59.23, 59.35; H 7.81, 7.78.

	166	С 60.48, 60.59; Н 8.12, 8.13; N 4.70, 4.71.
5	169	С 56.06, 56.26; Н 7.39, 7.33.
	172	С 51.72, 51.98; Н 6.68, 6.75.
	186	С 74.71, 73.93; Н 10.23, 10.08.
10	189	С 63.70, 63.78; Н 8.20, 8.15; N 9.91, 9.86.
	195	С 60.17, 57.51; Н 7.41, 6.65.
	249	С 52.12, 51.45; Н 8.41, 8.32; N 4.68, 4.62.
15	281	С 64.74, 64.65; Н 8.49, 8.48; N 9.44, 9.47.

Соединения, полученные в вышеприведенных примерах, испытывали на контроль Gg одним или двумя нижеописанными методами. Полученные результаты приведены в нижеследующей таблице.

Испытуемые соединения (или 0,25мл соответствующего холостого раствора в ацетоне) вводили в 25мл среды на основе агара (полученное путем выдержки в автоклаве раствора 17,5г культуральной жидкости Czapek Dox (Difco), 7,5г очищенного агара или Vacto-агара (Difco) и 50Смл дистиллированной и деионизированной воды и добавления затем к этой смеси 50 мкл раствора тиамигидрохлорида с концентрацией 1мг/мл и 50 мкл раствора биотина с такой же концентрацией в 5%-ной этаноле) изготовили пластинки.

Пластинки инокулировали путем помещения их в три 4-миллиметровые "пробки" *Gaeumannomyces graminis* вида *tritici* (Ggt) треугольной формы, выращенные на вышеописанной агаровой среде. Пластинки выдерживали затем в темноте при 19 - 20°С в течение 4-5 дней. Ростгрибка оценивали по величине диаметра мицеллярного роста. Результаты испытаний выражали в процентах торможения, которые рассчит: -зали пс следующей формуле $[1 - ((\text{мм роста обработанной пластины} - 4) / (\text{мм роста контрольной пластины} - 4))] \times 100$.

Способность заявляемыми соединениями контролировать Ggt испытывали на пшенице сорта "Bergen" или "Anza", выращенной в квадратныхгоршочках со стороны 3 дюйма с почвой, зараженной Ggt. Заражение осуществляли путем смещения почвы с инокулятом, полученным путем выращивания Ggt на разбавленном в 4 раза картофельном агаре с декстрозой (4,875г картофельного агара с декстрозой, 5,0г агара Vacto, 500мл дистиллированной деионизированной воды) в пластинаах, с использованием частей пластинок для заражения стерильного овса (400см цельного овса, 350мл деионизированной воды, автоклавная обработка). После инкубации в течение месяца при комнатной температуре овес высушивали и смешивали с почвой при соотношении 4 об.%. В каждыйгоршочек на поверхность почвы побегали по 4 семени пшеницы. Испытуемые соединения использовали в виде раствора в смеси ацетона и воды, взятых в объемном соотношении 1 : 9, в которой кроме того содержалось 0,18% Twen®20. Концентрацию активного компонента выбирали таким образом, чтобы при расходе раствора 3мл нагоршочек расход активного компонента составлял 0,5мг. В опытах с каждой концентрацией испытуемого соединения в контрольных опытах (без обработки испытуемых соединением, зараженные и незараженные) использовали по 5горшочков. После высушивания в течение часа семена присыпали слоем почвы и слоем вермикулита. После этогогоршочки помещали в теплицу и поливали их каждый день. Через 4 недели зародышевые корешки всех растений изучали в микроскопе на признаки болезни. Оценку производили по шестибальной шкале (от 0 до 5), в которой

- 0 означает отсутствиегифов побегов или повреждений;
- 1 - наличиегифов побегов и небольшого количества малых повреждений у менее 10% корневой системы;
- 2 - наличиегифов побегов и малых повреждений у 10-25% корневой системы;
- 3 - наличиегифов побегов и повреждений у 25-50% корневой системы;
- 4 - наличиегифов и большого количества крупных, смыкающихся повреждений, охватывающих более 50% корневой системы;
- 5 - корневая система и стебель полностью пораженыгифами.

В каждой партии из 5 дублей отбрасывали максимальный и минимальный балл и из трех остальных рассчитывали среднее значение. Рассчитанное среднее значение сравнивали затем с результатом контрольного опыта (без обработки испытуемым соединением) и рассчитывали процент контроля заболевания растений. Полученные результаты приведены в нижеследующей таблице. Если рассчитанная величина составляла "0" или менее по сравнению с необработанными, контрольными растениями, то в таблице стоит буква "N", что означает отсутствие контроля.

Результаты испытаний

U A 4 5 3 0 1 C 2

U A 4 5 3 0 1 C 2

Пример №	In vitro (ppm)			In vivo
	10	1	0,1	
1	74	53	6	91
2	72	36	14	74
3	75	58	19	100
4	57	N	N	54
5	29	N	N	24
6	47	2	7	37
7	100	77	42	93
8	100	97	19	85
9	71	N	3	
10	50	N	N	
11	24	N	N	
12	100	83	29	95
13	64	17	7	13
14	79	40	7	92
15	44	N	N	
16	76	27	11	3
17	64	64	59	N
18	100	N	N	97
19	29	7	N	38
20	61	14	7	36
21	100	100	100	100
22	46	N	13	91
23	71	N	N	
24	100	N	N	
25	89	15	19	56
26	97	95	95	99
27	64	13	15	33
28	100	100	60	86
29	100	100	100	97
30	80	60	N	
31	96	4	N	
32	100	100	75	85
33	100	44	N	12

	Пример №	In vitro (ppm)			In vivo
		10	1	0,1	
5	34	100	100	97	100
	35	93	7	3	46
	36	100	69	26	88
10	37	87	63	17	83
	38	100	79	53	95
	39	92	82	49	99
15	40	53	N	N	
	41	52	21	24	
	42	30	N	N	
20	43	63	N	N	
	44	39	N	N	
	45	100	100	100	97
25	46	44	11	15	
	47	70	N	N	
	48	100	100	74	97
30	49	100	100	100	97
	50	20	10	3	
	51	100	19	N	77
35	52	98	81	53	96
	53	95	19	9	65
	54	43	2	N	52
40	55	100	81	49	100
	56	74	31	10	91
	57	90	N	10	
45	58	55	6	13	
	59	26	N	6	
	60	19	N	N	
50	61	49	29	9	1
	62	69	3	8	9
	63	69	40	N	
55	64	31	14	20	
	65	100	56	39	95
	66	58	N	N	3
60	67	100	19	N	N
	68	41	N	8	N
	69	100	81	51	67
65	70	44	15	N	
	71	N	8	14	50

	Пример №	In vitro (ppm)			In vivo
		10	1	0,1	
5	72	69	59	N	
	73	83	60	13	
	74	93	31	7	47
	75	31	26	5	
10	76	79	45	N	
	77	100	47	13	N
	78	62	12	12	
15	79	65	12	12	
	80	46	4	N	
	81	46	N	N	
20	82	57	N	30	58
	83	100	100	100	99
	84	100	66	N	
25	85	59	7	7	
	86	72	24	N	
	87	100	100	93	96
30	88	73	N	N	
	89	100	85	19	96
	90	89	34	6	
35	93	26	N	N	
	94	86	63	9	
	95	100	62	N	63
40	96	48	15	7	
	97	100	70	7	
	98	100	81	22	97
45	99	95	72	5	59
	101	62	21	10	
	102	28	52	28	
50	103	92	55	N	26
	104	71	26	N	
	105	84	37	3	
55	106	97	95	95	100
	107	24	N	N	
	108	97	86	90	
60	109	83	10	10	
	110	45	17	7	
	111	100	66	14	48
65	112	100	96	81	
	113	96	26	N	

	Пример №	In vitro (ppm)			In vivo
		10	1	0,1	
5	114	100	85	38	
	115	97	97	97	
	116	33	N	N	
10	117	97	94	36	
	118	38	N	N	
	119	100	88	40	
15	120	100	26	N	
	121	31	8	4	
	122	67	N	N	
20	123	89	78	11	
	124	*62	N	N	
	125	89	N	N	
25	126	93	4	15	
	127	74	21	N	
	128	50	8	4	
30	129	26	35	9	
	130	39	13	16	1
	131	3	6	N	
35	132	46	15	54	N
	133	18	3	13	N
	134	39	3	N	N
40	135	39	17	22	
	136	100	26	3	.
	137	100	61	17	
45	138	97	36	14	
	139	100	53	11	
	140	81	19	19	
50	141	100	64	19	
	142	59	N	N	
	143	74	13	5	
55	144	59	11	N	
	145	27	N	N	
	146	84	65	14	
60	147	58	N	N	
	148	53	N	N	
	149	80	N	N	
65	150	83	74	34	96
	151	57	71	N	97

	Пример №	In vitro (ppm)			In vivo
		10	1	0,1	
5	152	86	71	N	54
	153	91	88	N	29
	154	69	N	N	
10	155	90	64	N	93
	156	72	33	9	
	157	91	23	7	0
15	158	44	33	2	
	159	100	55	12	0
	160	88	63	17	5
20	161	61	17	22	
	162	57	N	3	
	163	100	85	24	
25	164	70	3	3	
	165	100	76	N	63
	166	73	N	4	15
30	167	96	86	46	93
	168	100	96	57	
	169	100	31	N	
35	170	63	9	12	
	171	97	88	48	87
	172	100	100	94	99
40	173	92	12	4	
	174	100	65	12	0
	175	60	48	35	
45	176	97	97	83	
	177	100	19	11	
	178	54	15	N	
50	179	91	88	85	97
	180	90	82	85	96
	181	58	33	12	
55	182	73	58	30	
	183	56	35	24	
	184	83	11	N	
60	185	72	56	48	
	186	67	N	N	
	187	97	27	13	24
65	188	100	71	29	15
	189	65	13	4	

	Пример №	In vitro (ppm)			In vivo
		10	1	0,1	
5	190	80	76	24	
	191	88	88	60	88
	192	95	95	86	99
10	193	57	30	35	
	194	100	100	82	
	195	56	29	35	
15	196	100	56	3	
	197	85	23	3	
	198	75	32	7	
20	199	74	29	9	
	200	100	100	92	65
	201	100	50	31	65
25	202	88	58	33	3
	203	91	84	79	
	204	74	N	N	43
30	205	81	47	5	
	206	100	97	86	
	207	97	90	31	
35	208	97	83	N	
	209	100	90	28	
	210	94	88	85	74
40	211	90	82	N	96
	212	90	54	77	96
	213	79	82	9	87
45	214	77	6	3	
	215	100	96	46	57
	216	92	54	25	68
50	217	100	68	16	0
	218	100	94	18	99
	219	100	94	50	97
55	220	100	100	75	97
	221	85	46	15	
	222	96	N	N	
60	223	96	93	48	82
	224	93	27	N	21
	225	95	64	18	
65	226	100	91	32	
	227	100	68	36	34

	Пример №	In vitro (ppm)			In vivo
		10	1	0,1	
5	228	96	87	N	84
	229	88	28	N	
	230	96	96	88	
10	231	96	76	N	78
	232	95	97	92	
	233	76	24	28	
15	234	81	32	N	
	235	70	N	3	
	236	86	68	N	
20	237	96	93	44	
	238	72	N	N	
	239	87	57	22	
25	240	65	22	26	
	241	100	87	13	
	242	67	N	27	
30	243	83	10	23	
	244	53	20	10	
	245	100	100	50	
35	246	61	2	N	
	247	59	16	N	
	248	100	10	10	
40	249	100	48	17	60
	250	41	N	N	
	251	97	36	3	
45	252	100	28	5	
	253	62	14	N	
	254	100	97	97	
50	255	73	N	N	40
	256	100	N	N	
	257	100	23	3	
55	258	42	19	19	
	259	*80	11	19	
	260	77	N	N	
60	261	78	25	14	
	262	100	70	13	
	263	50	N	7	
65	264	100	88	2	
	265	100	14	5	
	266	100	61	21	

	Пример №	In vitro (ppm)			In vivo
		10	1	0,1	
5	267	61	64	18	
	268	100	N	N	
	269	100	91	N	4
10	270	100	100	96	87
	271	100	100	95	97
	272	100	23	14	0
15	273	100	48	35	
	274	67	10	N	
	275	94	81	22	
20	276	84	63	N	
	277	94	81	69	
	278	75	50	N	
25	279	47	N	N	
	280	38	21	24	
	281	43	N	4	
30	282	78	15	3	
	283	42	3	N	
	284	*91	35	23	
35	285	75	50	N	
	286	100	93	76	
	287	78	71	64	
40	288	53	N	N	

* тестировалось при 50 ppm.

Соединения в соответствии с примерами 1 - 90, 93 - 99 и 101 - 288 смешивали с различными активаторами, носителями и другими добавками и приготовленные композиции смешивали с семенами пшеницы и ячменя в количестве 0,01 - 50г активного компонента на кг семенного материала. Такая обработка снижала склонность растений к заболеванию Ggt на зараженных им ранее полях по сравнению с контрольными полями, засеянными необработанными семенами.

50	Концентрат суспензии: весов. %	
	соединение № 45	48,900
	блочный сополимер полиоксипропилена иполиоксиэтилена	2,550
	лигнинсульфонат натрия	2,040
	10%-ная эмульсия диметилполиоклоксана	1,020
55	10%-ный раствор ксантановой смолы	0,990
	Вода	43,250
	Концентрат эмульсии: весов. %	
	соединение № 26	13,5
	этоксилированный сорбитан (20 EO)	5,0
60	C9-ароматические соединения	81,5
	Смачивающийся порошок: весов. %	
	соединение № 12	75,0
	лигнинсульфонат натрия	3,0
	N-метил-N-олеилтаурат	1,0
65	каолиноваяглина	11,0
	Гранулят весов. %	

гидроксильной групп;

b) C₁-C₄-алкила, алкенила, алкинила, C₃-C₆-циклоалкила и циклоалкенила, каждый из которых может быть замещен атомом галогена, окси-, тио-, amino-, нитро-, циано-группами, формилом, фенилом, C₁-C₄-алкокси-группой, алкилкарбонилем, алкилтио-, алкиламино-, диалкиламино-группами, алкоксикарбонилем, (алкилтио)карбонилем, алкиламинокарбонилем, диалкиламинокарбонилем, алкилсульфинилем или алкилсульфонилем;

c) фенила, фурила, тиенила, пирролила, которые могут быть замещены атомом галогена, формилом, циано-, amino-, нитро-группами, C₁-C₄-алкилом, алкенилом, алкинилом,

алкокси-, алкилтио-, алкиламино-, диалкиламино-группами, галоидалкилом и галоидалкенилом;

d) C₁-C₄-алкокси-, алкенокси-, алкиноокси-, C₃-C₆-циклоалкилокси-, циклоалкенилокси-, алкилтио-, алкилсульфинильной, алкилсульфонильной, алкиламино-, диалкиламино-, алкилкарбониламино-групп, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, диалкиламинокарбонила, алкилкарбонила, алкилкарбонилокси-группы, алкоксикарбонила, (алкилтио)карбонила, фенилкарбониламино- и фениламино-групп, которые могут быть замещены галогеном;

причем две группы R могут образовывать вместе конденсированное кольцо;

каждый из R₂ независимо друг от друга выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила и фенила, которые могут быть замещены R₄ или галогеном, причем в том случае, если Q означает C, R₂ может быть также выбран из атома галогена, алкокси-, алкилтио-, алкиламино- и диалкиламино-групп;

причем две группы R₂ вместе с Q могут образовывать цикло-группу;

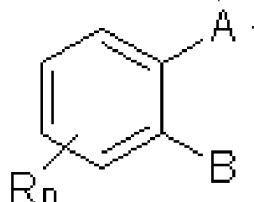
R₃ означает C₁-C₄-алкил;

R₄ означает C₁-C₄-алкил, галоидалкил, алкокси-, алкилтио-, алкиламино- или диалкиламино-группу, а

R₇ означает C₁-C₄-алкил, галоидалкил или фенил, который может быть замещен галогеном, нитро-группой или R₄,

или его приемлемой с агрономической точки зрения солью.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что используют соединение формулы



3. Способ по п.2, отличающийся тем, что A означает -C(O)-амин, причем amino-группа замещена одной или двумя группами, выбранными из окси-группы, алкила, алкенила и алкинила, которые могут быть прямыми, разветвленными или циклическими, алкоксиалкила, галоидалкила, оксиалкила, алкилтио-группы, алкилтиоалкила, алкилкарбонила, алкоксикарбонила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, цианоалкила, моно- или диалкиламино-групп; фенила, фенилалкила или фенилалкенила, которые могут быть замещены одним или более C₁-C₄-алкилами, алкокси-группами, галоидалкилами, C₃-C₆-циклоалкилами, атомами галогена или нитро-группами; и C₁-C₄-алкила или алкенила, замещенных пиридином, тиеном или фуранилом, причем указанная amino-группа может быть связана с атомом азота гетероциклом, выбранным из морфолина, пиперазина, пиперидина, пиррола, пирролидина, имидазола и триазола, которые могут быть замещены C₁-C₆-алкилами.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что в -W_m- m равно 0.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что Q означает Si.

6. Способ по п.5, отличающийся тем, что каждый из R₂ независимо друг от друга выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, галоидалкила и фенила.

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что каждый из R₂ означает C₁-C₄-алкил или галоидалкил.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что каждый из R₂ означает метил.

9. Способ по п.3, отличающийся тем, что A означает алкиламинокарбонил или диалкиламинокарбонил.

10. Способ по п.9, отличающийся тем, что A означает этиламинокарбонил.

11. Способ по п.10, отличающийся тем, что в R_n n равно 1, а R означает метил или атом галогена.

12. Способ по п.3, отличающийся тем, что W_m означает -O-, а Q означает C.

13. Способ по п.12, отличающийся тем, что R₂ означает C₁-C₄-алкил или галоидалкил.

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что A означает алкиламинокарбонил или диалкиламинокарбонил.

15. Способ по п.14, отличающийся тем, что A означает этиламинокарбонил.

16. Способ по п.15, отличающийся тем, что в R_n n равно 1, а R означает метил или атом галогена.

17. Способ по п.3, отличающийся тем, что W_m означает -NH- или -N(CH₃)-, а Q означает C.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что R₂ означает C₁-C₄-алкил или галоидалкил.

19. Способ по п.18, отличающийся тем, что A означает алкиламинокарбонил или диалкиламинокарбонил.

20. Способ по п.19, отличающийся тем, что A означает этиламинокарбонил.

21. Способ по п.20, отличающийся тем, что в R_n n равно 1, а R означает метил или атом галогена.

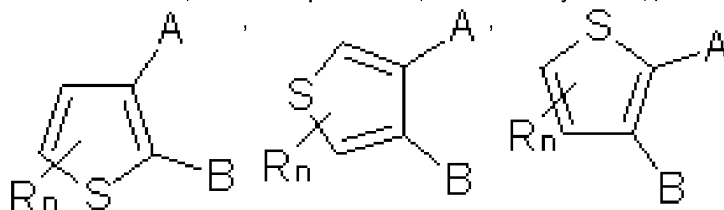
22. Способ по п.3, отличающийся тем, что B означает 1-нафтил или 2-нафтил.

23. Способ по п.3, отличающийся тем, что B означает 9-фенантрин.

24. Способ по п.3, отличающийся тем, что B означает о-толил.

25. Способ по п.24, отличающийся тем, что B означает о-толил, замещенный галогеном или R₄.

26. Способ по п.24, отличающийся тем, что А означает алкиламинокарбонил или диалкиламинокарбонил.
 27. Способ по п.26, отличающийся тем, что А означает этиламинокарбонил.
 28. Способ по п.27, отличающийся тем, что в R_n n равно 1, а R означает метил или атом галогена.
 29. Способ по п.3, отличающийся тем, что в W_m m равно 0, а Q означает C.
 30. Способ по п.29, отличающийся тем, что R_2 означает C_1 - C_4 -алкил или галоидалкил.
 31. Способ по п.30, отличающийся тем, что каждый из R_2 означает метил.
 32. Способ по п.31, отличающийся тем, что А означает алкиламинокарбонил или диалкиламинокарбонил.
 33. Способ по п.32, отличающийся тем, что А означает этиламинокарбонил.
 34. Способ по п.33, отличающийся тем, что в R_n n равно 1, а R означает метил или атом галогена.
 35. Способ по п.1, отличающийся тем, что используют соединение, выбранное из группы, включающей:



36. Способ по п.35, отличающийся тем, что А означает -C(O)-амин, причем амино-группа замещена одним или более заместителями, выбранными из окси-группы, алкила, алкенила и алкинила, которые могут быть прямыми, разветвленными или циклическими, алкоксиалкила, галоидалкила, оксиалкила, алкилтио-группы, алкилтиоалкила, алкилкарбонила, алкоксикарбонила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, цианоалкила, моно- или диалкиламино-групп;

фенила, фенилалкила или фенилалкенила, которые могут быть замещены одним или более C_1 - C_4 -алкилами, алкокси-группами, галоидалкилами, C_3 - C_6 -циклоалкилами, атомами галогена или нитро-группами;

и C_1 - C_4 -алкила или алкенила, замещенными пиридином, тиенилом или фурилилом, причем указанная амино-группа может быть связанным с атомом азота гетероциклом, выбранным из морфолина, пиперазина, пиперидина, пиррола, пирролидина, имидазола и триазолов, которые могут быть замещены C_1 - C_6 -алкилами.

37. Способ по п.36, отличающийся тем, что в W_m m равно 0.

38. Способ по п.37, отличающийся тем, что Q означает Si.

39. Способ по п.38, отличающийся тем, что каждый из R_2 независимо друг от друга выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, галоидалкила и фенила.

40. Способ по п.39, отличающийся тем, что каждый из R_2 означает C_1 - C_4 -алкил или галоидалкил.

41. Способ по п.40, отличающийся тем, что каждый из R_2 означает метил.

42. Способ по пункту 41, отличающийся тем, что А означает алкиламинокарбонил или диалкиламинокарбонил.

43. Способ по п.42, отличающийся тем, что А означает этиламинокарбонил.

44. Способ по п.43, отличающийся тем, что в R_n n равно 1, а R означает метил или атом галогена.

45. Способ по п.36, отличающийся тем, что W_m означает -O-, а Q означает C.

46. Способ по п.45, отличающийся тем, что R_2 означает C_1 - C_4 -алкил или галоидалкил.

47. Способ по п.46, отличающийся тем, что А означает алкиламинокарбонил или диалкиламинокарбонил.

48. Способ по п.47, отличающийся тем, что А означает этиламинокарбонил.

49. Способ по п.48, отличающийся тем, что в R_n n равно 1, а R означает метил или атом галогена.

50. Способ по п.36, отличающийся тем, что W_m означает -NH- или -N(CH₃)-, а Q - C.

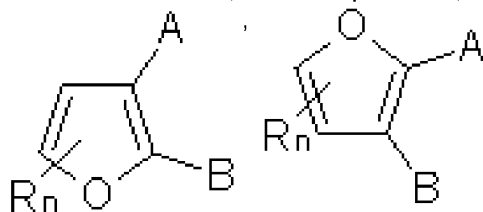
51. Способ по п.50, отличающийся тем, что R_2 означает C_1 - C_4 -алкил или галоидалкил.

52. Способ по п.51, отличающийся тем, что А означает алкиламинокарбонил или диалкиламинокарбонил.

53. Способ по п.52, отличающийся тем, что А означает этиламинокарбонил.

54. Способ по п.53, отличающийся тем, что в R_n n равно 1, а R означает метил или атом галогена.

55. Способ по п.1, отличающийся тем, что используют соединение, выбранное из группы, включающей:



56. Способ по п.55, отличающийся тем, что А означает -C(O)-амин, причем амино-группа замещена одним или двумя заместителями, выбранными из окси-группы, алкила, алкенила и алкинила, которые могут быть прямыми, разветвленными или циклическими, алкоксиалкила, галоидалкила, оксиалкила, алкилтио-группы, алкилтиоалкила, алкилкарбонила, алкоксикарбонила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, цианоалкила, моно- или диалкиламино-групп; фенила, фенилалкила или фенилалкенила, которые могут быть замещены одним или более C_1 - C_4 -алкилами, алкокси-группами, галоидалкилами, C_3 - C_6 -циклоалкилами, атомами галогена или нитро-группами; и C_1 - C_4 -алкила или алкенила, замещенных пиридином, тиенилом или фурилилом, причем амино-группа может быть связанным с атомом

азота гетероциклом, выбранным из морфолина, пиперазина, пиперидина, пиррола, пирролидина, имидазола и триазолов, которые могут быть замещены C₁-C₆-алкилами.

57. Способ по п.56, отличающийся тем, что в -W_m- m равно 0.

58. Способ по п.57, отличающийся тем, что Q означает Si.

59. Способ по п.58, отличающийся тем, что каждый из R₂ независимо друг от друга выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, галоидалкила и фенила.

60. Способ по п.59, отличающийся тем, что каждый из R₂ означает C₁-C₄-алкил или галоидалкил.

61. Способ по п.60, отличающийся тем, что каждый из R₂ означает метил.

62. Способ по п.61, отличающийся тем, что A означает алкиламинокарбонил или диалкиламинокарбонил.

63. Способ по п.62, отличающийся тем, что A означает этиламинокарбонил.

64. Способ по п.63, отличающийся тем, что в R_n n равно 1, а R означает метил или атом галогена.

65. Способ по п.56, отличающийся тем, что W_m означает -O-, а Q означает C.

66. Способ по п.65, отличающийся тем, что R₂ означает C₁-C₄-алкил или галоидалкил.

67. Способ по п.66, отличающийся тем, что A означает алкиламинокарбонил или диалкиламинокарбонил.

68. Способ по п.67, отличающийся тем, что A означает этиламинокарбонил.

69. Способ по п.68, отличающийся тем, что в R_n n равно 1, а R означает метил или атом галогена.

70. Способ по п.56, отличающийся тем, что W_m означает -NH- или -N(CH₃)-, а Q означает C.

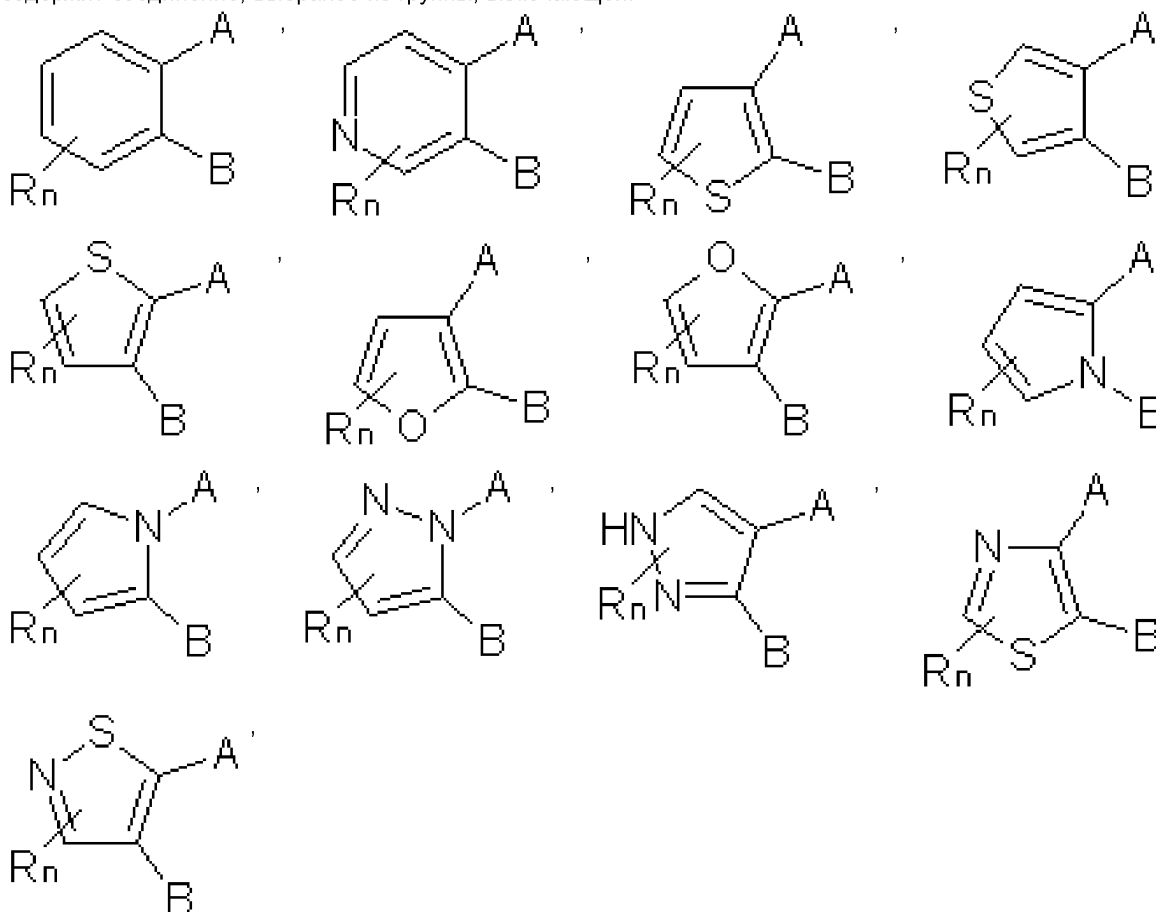
71. Способ по п.70, отличающийся тем, что R₂ означает C₁-C₄-алкил или галоидалкил.

72. Способ по п.71, отличающийся тем, что A означает алкиламинокарбонил или диалкиламинокарбонил.

73. Способ по п.72, отличающийся тем, что A означает этиламинокарбонил.

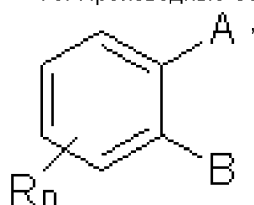
74. Способ по п.73, отличающийся тем, что в R_n n равно 1, а R означает метил или атом галогена.

75. Фунгицидная композиция для контроля болезни растений, вызываемой *Saeumanomycus* sp., включающая адъювант и активное соединение, отличающаяся тем, что в качестве активного соединения она содержит соединение, выбранное из группы, включающей:



где A, B и R_n имеют значения указанные в п.1, в эффективном в отношении контроля гнили корней офиоболезненной количестве.

76. Производные бензола формулы (I)



где А выбрано из группы, включающей -C(X)-амин, -C(O)-SP₃, -NH-C(X)R₄ и -C(=NR₃)-XR₇;

В означает -W_m-Q(R₂)₃ или выбрано из о-толила, 1-нафтила, 2-нафтила и 9-фенантрила, которые могут быть замещены атомом галогена или R₄;

Q означает C, Si, Ge или Sn;

W означает -C(R₃)_pH_(2-p)- или, в том случае, если Q означает C, W выбрано из -C(R₃)_pH_(2-p)-

-N(P₃)_mH_(1-m)-, -S(O)_p- и -O-;

X означает O или S;

p равно 0, 1, 2 или 3;

m равно 0 или 1;

r равно 0, 1 или 2;

каждый из R независимо друг от друга выбран из

а) атома галогена, формила, циано-, amino-, нитро-, тиоцианатной, изотиоцианатной групп, триметилсилила и окси-группы;

в) C₁-C₄-алкила, алкенила, алкинила, C₃-C₆-циклоалкила и циклоалкенила, которые могут быть замещены атомом галогена, окси-, тиро-, amino-, нитро-, циано-группами, формилом, фенилом,

C₁-C₄-алкокси-группой, алкилкарбонилем, алкилтио-, алкиламино-, диалкиламино-группами, алкоксикарбонилем, (алкилтио)карбонилем, алкиламинокарбонилем, диалкиламинокарбонилем, алкилсульфинилом или алкилсульфонилом;

с) фенила, фурила, тиенила и пирролила, которые могут быть замещены атомом галогена, формилом, циано-, amino-, нитро-группами, C₁-C₄-алкилом, алкенилом, алкинилом,

алкокси-, алкилтио-, алкиламино-, диалкиламино-группами, галоидалкилом и галоидалкенилом;

д) C₁-C₄-алкокси-, алкенокси-, алкиноокси-, C₃-C₆-циклоалкилокси-, циклоалкенилокси-, алкилтио-, алкилсульфинильной, алкилсульфонильной, алкиламино-, диалкиламино-, алкилкарбониламино-групп, аминокрбонила, алкиламинокарбонила, диалкиламинокарбонила, алкилкарбонила, алкилкарбониллокси-группы, алкоксикарбонила, (алкилтио)-карбонила, фенилкарбониламино-, фениламино-групп, которые могут быть замещены атомом галогена;

причем две группы R могут образовывать вместе конденсированное кольцо;

каждый из R₂ независимо друг от друга выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила и фенила, которые могут быть замещены R₄ или атомом галогена, причем, в этом случае, если Q означает C, R₂ может быть также выбран из атома галогена, алкокси-, алкилтио-, алкиламино- и диалкиламино-групп, причем два R₂ могут образовывать вместе с Q циклическую группу;

R₃ означает C₁-C₄-алкил;

R₄ означает C₁-C₄-алкил, галоидалкил, алкокси-, алкилтио-, алкиламино- или диалкиламино-группу, а

R₇ означает C₁-C₄-алкил, галоидалкил или фенил, которые могут быть замещены атомом галогена, нитро-группой или R₄,

или их приемлемая с агрономической точки зрения соль,

проявляющие фунгицидное действие,

при условии, что n не равно 0, если В означает триметилсилил,

а А - N,N-диэтиламинокарбонил, N,N-бис(1-метилэтил)аминокрбонил,

N-метиламинотиокарбонил, N-этиламинокарбонил, 1-пиперидинилкарбонил или

N-фениламинокарбонил, или если В означает ортотолил, а А - N,N-диэтиламинокарбонил, N,N-бис(1-метилэтил)аминокрбонил, N-метиламинокарбонил или О-метилкарбамил,

или, если В означает 1,1-диметилэтил, а А - N,N-диметиламинотиокарбонил или

N-фениламинокарбонил, или если В означает триметилстаннил, а А - N, N-диэтиламинокарбонил или О-(1,1-диметилэтил) - карбамил;

и, кроме того, при условии, что в том случае, если В означает 2-триметилсилил, а

А - N,N-диэтиламинокарбонил, R_n не может означать 3-фтор-6-формил, 3-фтор-6-метил, 3-хлор-6-формил, 3-фтор, 3-хлор, 3-хлор-6-метил, 6-триметилсилил или 6-метил;

и, кроме того, при условии, что в том случае, если А означает О-(1,1-диметилэтил)- карбамил, а В - 2-триметилсилил, R_n не может означать 5-трифторметил;

и, кроме того, при условии, что в том случае, если А означает -C(O)-амин, а W_m - О-, R не может означать изотиоцианатную группу;

и, наконец, при условии, что в том случае, если А означает N-фениламинокарбонил, а В - 2,2-диметилпропил, R_n не может означать 3-метил.

77. Соединение по пункту 76, отличающееся тем, что А означает -C(O)-амин, причем amino-группа замещена одним или двумя заместителями, выбранными из окси-группы, алкила, алкенила и алкинила, которые могут быть прямыми, разветвленными или циклическими; алкоксиалкила, галоидалкила, оксиалкила, алкилтио-группы, алкилтиоалкила, алкилкарбонила, алкоксикарбонила, аминокрбонила, алкил-аминокрбонила, цианоалкила, моно- или диалкиламино-групп; фенила, фенилалкила или фенилалкенила, которые могут быть замещены одним или более C₁-C₄-алкилами, алкокси-группами, галоидалкилами, C₃-C₆-циклоалкилами, атомами галогена или нитро-группами; и C₁-C₄-алкила или алкенила, замещенных пиридином, тиенилом или фуранилом, причем amino-группа может быть связанным с атомом азота гетероциклом, выбранным из морфолина, пиперазина, пиперидина, пиррола, пирролидина, имидазола и триазола, которые могут быть замещены C₁-C₆-алкилами.

78. Соединение по п.77, отличающееся тем, что в -W_m- m равно 0.

79. Соединение по п.78, отличающееся тем, что Q означает Si.
80. Соединение по п.79, отличающееся тем, что каждый из R_2 независимо друг от друга выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, галоидалкила и фенила.
- 5 81. Соединение по п.80, отличающееся тем, что каждый из R_2 означает C_1 - C_4 -алкил или галоидалкил.
82. Соединение по п.81, отличающееся тем, что каждый из R_2 означает метил.
83. Соединение по п.82, отличающееся тем, что A означает алкиламинокарбонил или диалкиламинокарбонил.
84. Соединение по п.83, отличающееся тем, что A означает этиламинокарбонил.
- 10 85. Соединение по п.84, отличающееся тем, что в R_n n равно 1, а R означает метил или атом галогена.
86. Соединение по п.77, отличающееся тем, что W_m означает -O-, а Q означает C.
87. Соединение по п.86, отличающееся тем, что R_2 означает C_1 - C_4 -алкил или галоидалкил.
88. Соединение по п.87, отличающееся тем, что A означает алкиламинокарбонил или диалкиламинокарбонил.
- 15 89. Соединение по п.88, отличающееся тем, что A означает этиламинокарбонил.
90. Соединение по п.89, отличающееся тем, что в R_n n равно 1, а R означает метил или атом галогена.
91. Соединение по п.77, отличающееся тем, что W_m означает -NH- или -N(CH₃)-, а Q означает C.
92. Соединение по п.91, отличающееся тем, что R_2 означает C_1 - C_4 -алкил или галоидалкил.
- 20 93. Соединение по п.92, отличающееся тем, что A означает алкиламинокарбонил или диалкиламинокарбонил.
94. Соединение по п.93, отличающееся тем, что A означает этиламинокарбонил.
95. Соединение по п.94, отличающееся тем, что в R_n n равно 1, а R означает метил или атом галогена.
96. Соединение по п.77, отличающееся тем, что B означает 1-нафтил или 2-нафтил.
- 25 97. Соединение по п.77, отличающееся тем, что B означает 9-фенантрин.
98. Соединение по пункту 77, отличающееся тем, что B означает о-толил.
99. Соединение по п.98, отличающееся тем, что B означает о-толил, замещенный атомом галогена или R_4 .
100. Соединение по п.98, отличающееся тем, что A означает алкиламинокарбонил или диалкиламинокарбонил.
- 30 101. Соединение по п.100, отличающееся тем, что A означает этиламинокарбонил.
102. Соединение по п.101, отличающееся тем, что в R_n n равно 1, а R означает метил или атом галогена.
103. Соединение по п.77, отличающееся тем, что в W_m m равно 0, а Q означает C.
104. Соединение по п.103, отличающееся тем, что R_2 означает C_1 - C_4 -алкил или галоидалкил.
105. Соединение по п.104, отличающееся тем, что каждый из R_2 означает метил.
- 35 106. Соединение по п.105, отличающееся тем, что A означает алкиламинокарбонил или диалкиламинокарбонил.
107. Соединение по п.106, отличающееся тем, что A означает этиламинокарбонил.
108. Соединение по п.107, отличающееся тем, что в R_n n равно 1, а R означает метил или атом галогена.
- 40 Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2002, N 4, 15.04.2002. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

45

50

55

60

65