



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

№ SU (11) 1091856 A

3 (50) C 07 D 249/08 // A 01 N 43/64

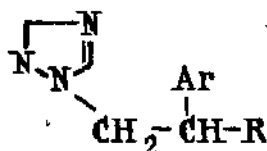
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

РПФК

К ПАТЕНТУ

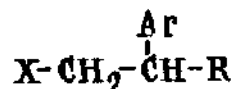
- (21) 3317056/23-04
(62) 2511552/04
(22) 24.07.81
(23) 10.08.77
(31) 713308
(32) 10.08.76
(33) США
(46) 07.05.84. Бюл. №17
(72) Ян Херес (Нидерланды), Лео Баккс
и Жозеф Мостман (Бельгия)
(71) Жансен-Фармасетика Н.В. (Бельгия)
(53) 547.792.3.07(088.8)
(56) 1. Патент СССР № 615857,
кл. C 07 D 249/08, опублик. 1978.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛА ИЛИ ИХ ФАРМАКОЛО-
ГИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ КИСЛОТНО-АДДИТИВ-
НЫХ СОЛЕЙ.
(57) Способ получения производных
1Н-1,2,4-триазола общей формулы



где Ar - фенил, замещенный одним или
двумя заместителями из группы
включающей C₁-C₆-алкил и га-
логен;

R - C₁-C₁₀-алкил, C₃-C₆-циклоалкил,
(циклоалкил)алкил, где циклоал-
кил с 3-6 атомами углерода, а
алкил с 1-6 атомами углеро-
да.

C₃-C₆-алкенил, арилалкил или арил-
оксипалкил, в которых алкил с 1-6 ато-
мами углерода, а арил выбран из груп-
пы, включающей фенил, нафтил или ди-
фенил, который может быть замещен га-
логеном, или фенил, замещенный 1-3
заместителями, выбранными из группы,
включающей галоген, C₁-C₆-алкил,
или их фармакологически приемлемых
кислотно-аддитивных солей, от ли-
ча ю щ и с я тем, что 1,2,4-три-
азол или его соль с щелочным метал-
лом подвергают взаимодействию с сое-
динением общей формулы



где Ar и R имеют указанные значения,
а X - галоген, метилсульфонилокси
или 4-метилбензолсульфонилокси, в
полярном органическом растворителе
предпочтительно при температуре
кипения с последующим выделением
целевого продукта в виде основания
или кислотно-аддитивной соли.

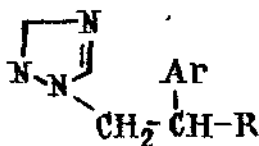
№ SU (11) 1091856 A

Изобретение относится к способу получения новых производных 1Н-1,2,4-триазола, которые обладают фунгицидными и рострегулирующими свойствами и могут найти применение в сельском хозяйстве.

Известна реакция алкилирования 1Н-триазола или его соли с щелочным металлом алкилгалоидами или алкилсульфонатами в полярном органическом растворителе, обычно при кипячении [1].

Цель изобретения - получение новых производных 1Н-1,2,4-триазола, обладающих фунгицидными и рострегулирующими свойствами.

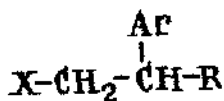
Поставленная цель достигается тем, что согласно способу получения производных 1Н-1,2,4-триазола общей формулы I



где Ar - фенил, замещенный одним или двумя заместителями из группы, включающей алкил с 1-6 атомами углерода и галоген;

R - C₁ - C₁₀-алкил, C₃ - C₆-циклоалкил, (циклоалкил)алкил, где циклоалкил с 3-6 атомами углерода, а алкил с 1-6 атомами углерода, C₃ - C₆-алкенил, арилалкил или арилоксиалкил, в которых алкил с 1-6 атомами углерода, а арил выбран из группы, включающей фенил, нафтил или дифенил, который может быть замещен галогеном, или фенил, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, включающей галоген C₁ - C₆-алкил с 1-6 атомами углерода,

или их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей 1,2,4-триазол или его соль с щелочным металлом подвергают взаимодействию с соединением формулы II



где Ar и R имеют указанные значения,

X - галоген, метилсульфонилокси- или метилбензолсульфонилокси-группа,

в полярном органическом растворителе, предпочтительно при температуре кипе-

ния с последующим выделением целевого продукта в виде основания или кислотно-аддитивной соли.

При осуществлении реакции 1,2,4-триазола с соединением II обычно сначала триазол переводят в соль щелочного металла, предпочтительно натриевую, взаимодействием, например, с гидридом натрия, метилатом натрия, амидом натрия и т.п., а затем перемешивают и нагревают указанную соль металла в среде подходящего полярного органического растворителя. Подходящими растворителями для этой цели являются амиды, например N, N-диметилформамид и N, N-диметил-ацетамид, и нитрилы, такие как ацетонитрил, бензонитрил и т.п.

Взаимодействие 1,2,4-триазола с соединением II можно осуществлять непосредственно без предварительного получения соли.

Соединения общей формулы I, получаемые согласно предлагаемому способу, могут быть выделены из реакционной смеси и, по мере необходимости, далее очищены с использованием общепринятых методов.

Соединения общей формулы I, получаемые в форме оснований, могут быть превращены в их фармакологически приемлемые кислотно-аддитивные соли взаимодействием такого основания с подходящей кислотой, например неорганической, такой как соляная, бромистоводородная или иодистоводородная, серная, азотная, роданистоводородная, фосфорная; органической кислотой, такой как уксусная, пропионовая, гликолевая, молочная, пировиноградная, щавелевая, пропан-дихлоридная, бутандихлоридная, (Z)-2-бутандихлоридная, (E)-2-бутандихлоридная, 2-оксибутандихлоридная, 2,3-диоксибутандихлоридная, 2-окси-1,2,3-пропан-трикарбонная, бензойная, 3-фенил-2-пропионовая, α-оксифенилуксусная, метансульфоновая, этансульфоновая, оксиэтансульфоновая, 4-метилбензолсульфокислота, 2-оксибензойная, 4-амино-2-оксибензойная, 2-феноксибензойная или 2-ацетилоксибензойная кислот. Соли, в свою очередь, могут быть превращены в свободные основания обычным путем, например взаимодействием такой кислоты со щелочью, например едким натром или едким кали.

Некоторые из промежуточных реакционноспособных сложных эфиров формулы II являются известными соединениями и могут быть получены общепринятыми методами.

Соединения I и их соли могут быть использованы в качестве сильнодействующих фунгицидов для сельского хозяйства, поскольку они активны против целого ряда грибов, например, вызывающих появление ложно-мучнистой росы (милдью) на различных видах растений, например *Erysiphe graminis*, *Erysiphe polygoni*, *Erysiphe cichoracearum*, *Erysiphe polychaya*, *Podosphaera leucotrichia*, *Sphaerotheca pannosa*, *Sphaerotheca mors-uvae* и *Uncinula necator* и против других грибов, например *Septoria aria* и *Uromyces phoscoli*.

Кроме антигрибкового действия соединения формулы I обладают свойствами регуляторов роста растений.

Указанные соединения могут применяться в среде подходящего растворителя или разбавителя в форме эмульсий, суспензий, дисперсий или мазей, на подходящем твердом или полутвердом носителе, в составе обычных или синтетических мыл, моющих средств или дисперсных сред и, по мере надобности, могут применяться вместе с другими соединениями, обладающими акарицидным, инсектицидным, фунгицидным и/или бактерицидным действием или вместе с неактивными добавками.

Получаемые по предлагаемому способу соединения могут применяться обычными способами. Например, грибковые культуры или материалы, подлежащие обработке или защите от грибкового заражения, могут быть обработаны указанными соединениями путем опыления, обрызгивания, опрыскивания, нанесением щеткой, погружением, намазыванием, пропитыванием или другими подходящими методами.

Если соединения используют в сочетании с подходящими носителями, т.е. в форме раствора, суспензий, порошка, дуста, пасты, эмульсии и других форм, то отмечается высокая активность при очень широком интервале разбавления. Например, концентрация активного ингредиента составляет 0,1-10 вес.% (в расчете от веса применяемого состава).

Пример 1. К перемешиваемой и кипящей смеси 122 вес.ч. 4-хлор-

3-метилфенола, 214,1 вес.ч. 1,3-дибромпропана и 850 вес.ч. воды прибавляют в течение получаса по каплям раствор 134 вес.ч. едкого натра в 213 вес.ч. воды. Затем реакционную смесь перемешивают при кипячении в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и продукт экстрагируют 765 вес.ч. бензола. Экстракт промывают 10%-ным раствором едкого натра, высушивают, фильтруют и отгоняют растворитель. Остаток дважды перегоняют, получая 114 вес.ч. 4-(3-бромпропокси)-1-хлор-2-метилбензола, т.кип. 119°C/0,6 мм рт.ст.

Пример 2. Согласно методике, описанной в примере 1, применяя эквивалентное количество соответствующего замещенного фенола вместо 4-хлор-3-метилфенола, получают следующие промежуточные продукты: 1-(3-бромпропокси)-4-хлор-2-метилбензол, т.кип. 115-116°C/0,6 мм рт.ст.; 2-(3-бромпропокси)-1,5-дихлор-3-метилбензол, т.кип. 118°C/0,6 мм рт.ст.; 4-(3-бромпропокси)-3-хлор-(1,1'-бифенил); 2-бром-1-(3-бромпропокси)-4-метилбензол, т.кип. 123-126°C/8 мм рт.ст.; 1,3,5-трибром-2-(3-бромпропокси)бензол, т.кип. 160-177°C.

Пример 3. К перемешиваемой и охлаждаемой ледяной баней суспензии 7 вес.ч. 78%-ной дисперсии гидрида натрия в 75 вес.ч. диметилсульфоксида прибавляют по каплям в течение 30 мин раствор 37 вес.ч. 2,4-дихлорбензоацетонитрила в 100 вес.ч. диметилсульфоксида. Реакционную смесь перемешивают 30 мин при охлаждении, после чего к этой смеси в течение 30 мин прибавляют по каплям раствор 56 вес.ч. 1-бром-4-(2-бромэтокси)бензола в 125 вес.ч. диметилсульфоксида и перемешивают еще 30 мин. Реакционную смесь выливают в воду и продукт дважды экстрагируют 2,2-оксиспропаном. Объединенный экстракт промывают дважды водой, высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток растирают с петролейным эфиром.

Продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола, получая 38 вес.ч. α -[2-(4-бромофенокси)этил]-2,4-дихлорбензоацетонитрила, т.пл. 73,9°C.

Пример 4. Смесь 18,5 вес.ч. 2,4-дихлорбензоацетонитрила и 180 вес.ч. N,N-диметилформамида перемешивают и охлаждают на ледяной

бане, пропуская в смесь ток азота. 3,2 вес.ч. 78%-ной дисперсии гидрида натрия прибавляют порциями и реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. Затем при перемешивании в течение получаса по каплям прибавляют 17,8 г (бромметил)циклогексана при охлаждении и пропускании тока азота. Перемешивают реакционную смесь еще 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в воду. Образовавшийся осадок отфильтровывают и растирают смесью метанола и воды. Продукт отфильтровывают и высушивают, получая 25,5 вес.ч. 2,4-дихлор- α -(циклогексилметил)бензоацетонитрила, т.пл. 58,8°C.

Пример 5. По методике, описанной в примере 4, применяя эквивалентные количества соответствующих исходных продуктов, получают следующие соединения: α -(3-бутенил)-2,4-дихлорбензоацетонитрил, т.кип. 104-108°C/0,1 мм рт.ст.; 2,4-дихлор- α -(2-циклопентил)бензоацетонитрил, т.кип. 130-135°C/0,05 мм рт.ст.

Пример 6. К перемешиваемой и охлаждаемой на ледяной бане смеси 27,5 вес.ч. 2,4-дибромбензоацетонитрила, 135 вес.ч. N, N-диметил-формамида и 67,5 вес.ч. бензола порциями прибавляют 3,2 вес.ч. 78%-ной дисперсии гидрида натрия, пропуская через смесь ток азота. Перемешивают 1 ч и затем по каплям прибавляют 14 вес.ч. 1-бромбутана. Перемешивают реакционную смесь еще 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в воду и продукт дважды экстрагируют 2,2'-оксибиспропаном. Объединенный экстракт дважды промывают водой, высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток перегоняют, получают 22 вес.ч. 2,4-дибром- α -бутилбензоацетонитрила, т.кип. 124°C/0,05 мм рт.ст.

Пример 7. Согласно методике, описанной в примере 6, применяя эквивалентные количества соответствующих бромидов и арилацетонитрилов вместо 1-бромбутана и 2,4-дибромбензоацетонитрила, получают следующие соединения.

2,4-Дихлор- α -[3-(4-хлор-3-метилфенокси)пропил]бензоацетонитрил, т.кип. 216-219°C/0,05 мм рт.ст.

2,4-Дихлор- α -[3-(3,5-дихлорфенокси)пропил]бензоацетонитрил, т.кип. 210-215°C/0,05 мм рт.ст.

2,4-Дихлор- α -[3-(2-нафталинокси)пропил]бензоацетонитрил, т.кип. 100°C.

2-[3-(2-Бромфенокси)пропил]-2,4-дихлорбензоацетонитрил, т.пл. 61,2°C.

2,4-Дихлор- α -[3-(4-хлор-2-метилфенокси)пропил]бензоацетонитрил, т.пл. 73°C.

2,4-Дихлор- α -[3-(2,4-дихлор-6-метилфенокси)пропил]бензоацетонитрил, т.кип. 212-216°C/0,05 мм рт.ст.,

2,4-Дихлор- α -[3-{3-хлор-(1,1'-дифенил)-3-илокси}пропил]бензоацетонитрил, т.пл. 70,3°C.

α -[3-(2-Бром-4-метилфенокси)пропил]-2,4-дихлорбензоацетонитрил, т.кип. 215-219°C/0,05 мм рт.ст.

2,4-Дихлор- α -[3-(2,4,6-трибромфенокси)пропил]бензоацетонитрил, т.пл. 85,2°C.

Пример 8. К перемешиваемой смеси 18,5 вес.ч. 2,4-дихлорбензоацетонитрила, 90 вес.ч. N, N-диметил-формамида и 67,5 вес.ч. бензола порциями прибавляют 8,2 вес.ч. 78%-ной дисперсии гидрида натрия при пропускании тока азота в смесь. Перемешивают реакционную смесь 1 ч при комнатной температуре и прибавляют 14,5 вес.ч. (2-хлорэтил)циклогексана. Перемешивают 5 ч при 40-50 и затем ночь при 20°C. Реакционную смесь выливают в воду и продукт дважды экстрагируют 2,2'-оксибиспропаном. Объединенный экстракт промывают дважды водой, высушивают, фильтруют и отгоняют растворитель.

Остаток перегоняют, получая 16 вес.ч. (выход 54%) 2,2'-дихлор- α -(2-циклогексилэтил)бензоацетонитрила, т.кип. 145-148°C/0,05 мм рт.ст.

Пример 9. Согласно методике, описанной в примере 8, применяя эквивалентные количества соответствующих исходных материалов, получают следующие соединения.

α -(2,4-Дихлорфенил)-(1,1'-бифенил)-4-пропаннитрил, т.кип. 215-230°C/0,05 мм рт.ст.

2,4-Дихлор- α -(2,4-дихлорфенил)бензобутаннитрил, маслянистый остаток.

4-Хлор- α -(4-хлорфенил)бензобутаннитрил, маслянистый остаток.

4-Хлор- α -(4-метилфенил)бензобутаннитрил, т.кип. 175-178°C/0,1 мм рт.ст.

α -(4-Бромфенил)-2-метоксибензобутаннитрил, маслянистый остаток.

α -(4-Бромфенил)-4-хлорбензобутаннитрил, маслянистый остаток.

4-Хлор- α -(4-фторфенил)бензобутаннитрил, т.кип. 165-168°C/0,1 мм рт.ст.

α -(4-фторфенил)-4-метилбензобутан-нитрил, т. кип. 160-165°C/0,3 мм рт.ст.

4-Бром- α -(2-хлорфенил)бензобутан-нитрил, т. кип. 176-180°C/0,1 мм рт.ст.

4-Бром- α -(4-бромфенил)бензобутан-нитрил, маслянистый остаток.

Пример 10. 120 вес.ч. метанола насыщают газообразным хлористым водородом при охлаждении на ледяной бане. Затем прибавляют 22 вес.ч. 2,4-дибром- α -бутилбензоацетонитрила и реакционную смесь перемешивают в течение ночи при кипячении.

Реакционную смесь охлаждают и выливают в воду. Продукт экстрагируют 2,2-оксиспропаном. Экстракт промывают водой, высушивают, фильтруют и отгоняют растворитель. Остаток перегоняют, получая 16,5 вес.ч. (68% выход) метил-2,4-дибром- α -бутилбензоацетат, т. кип. 125°C/0,1 мм рт.ст.

Пример 11. Согласно методике, описанной в примере 10, получают, исходя из соответствующих нитрилов, следующие сложные эфиры.

Метил- α -(3-бутенил)-2,4-дихлорбензоацетат.

Метил-2,4-дихлор- α -(циклогексил-метил)бензоацетат.

Метил-2,4-дихлор- α -(2-циклопентил-этил)бензоацетат.

Метил-2,4-дихлор- α -(2-циклогексил-этил)бензоацетат.

Метил- α -(2,4-дихлорфенил)-(1,1'-дифенил)4-пропаноат.

Метил-2,4-дихлор- α -(2,4-дихлорфенил)бензобутаноат.

Метил-4-хлор- α -(4-хлорфенил)бензобутаноат, т. кип. 175-178°C/0,1 мм рт.ст.

Метил-2,4-дихлор- α -3-(2-нафтилокси)пропилбензоацетат, т. пл. 69,7°C.

Метил-4-хлор- α -(4-метилфенил)бензобутаноат.

Метил- α -(4-бромфенил)-2-метоксибензобутаноат, т. кип. 178-185°C/0,1 мм рт.ст.

Метил- α -(4-бромфенил)-4-хлорбензобутаноат, т. кип. 177-180°C/0,1 мм рт.ст.

Метил-4-хлор- α -(4-фторфенил)бензобутаноат.

Метил- α -(4-фторфенил)-4-метилбензобутаноат.

Метил-4-бром- α -(2-хлорфенил)бензобутаноат.

Метил-4-бром- α -(4-бромфенил)бензобутаноат.

Метил- α -[2-(4-бромфенокси)этил]-2,4-дихлорбензоацетат.

Метил-2,4-дихлор- α -[3-(3,5-дихлорфенокси)пропил]бензоацетат.

Метил-2,4-дихлор- α -[3-(4-хлор-3-метилфенокси)пропил]бензоацетат.

Метил- α -[3-(2-бромфенокси)пропил]-2,4-дихлорбензоацетат.

Метил-2,4-дихлор- α -[3-(4-хлор-2-метилфенокси)пропил]бензоацетат.

Метил-2,4-дихлор- α -[3-(2,4-дихлор-6-метилфенокси)пропил]бензоацетат.

Метил- α -[3-(2-бром-4-метилфенокси)пропил]-2,4-дихлорбензоацетат.

Метил-2,4-дихлор- α -[3-[3-хлор-(1,1'-бифенил)-4-илокси]-пропил]бензоацетат.

Метил-2,4-дихлор- α -[3-(2,4,6-трибромфенокси)пропил]бензоацетат.

Пример 12. К перемешиваемой смеси 22 вес.ч. метил-2,4-дихлорбензоацетата и 135 вес.ч. N, N'-диметилформамида прибавляют 3,1 вес.ч. 78%-ной дисперсии гидрида натрия при пропускании тока азота. Реакционную смесь перемешивают до прекращения образования пены и охлаждают в бане со льдом. Затем к реакционной смеси по каплям прибавляют 16 вес.ч. чистого метила и перемешивают еще 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в воду и продукт экстрагируют 2,2-оксиспропаном.

Экстракт промывают водой, высушивают, фильтруют и отгоняют растворитель, получая 20 вес.ч. (выход 80%) метил-2,4-дихлор- α -метилбензоацетата.

Пример 13. К перемешиваемой смеси 22 вес.ч. метил-2,4-дихлорбензоацетата и 135 вес.ч. N, N'-диметилформамида прибавляют 3,1 вес.ч. 78%-ной суспензии гидрида натрия, пропуская при этом ток азота. Перемешивают до прекращения вспенивания, затем прибавляют 15 вес.ч. 2-бромпропана и перемешивают 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в воду и продукт экстрагируют 2,2'-оксиспропаном. Объединенный экстракт промывают водой, высушивают, фильтруют и отгоняют растворитель, получая 24,5 вес.ч. (94%) метил-2,4-дихлор- α -(1-метилэтил)бензоацетата.

К 140 вес.ч. 1,1'-оксисэтаната прибавляют 3 вес.ч. литийалюминийгидрида, затем по каплям раствор 24,5 вес.ч. метил-2,4-дихлор- α -(1-метилэтил)бен-

зоацетата в 35 вес.ч. 1,1'-оксис-
этана при охлаждении на водяной ба-
не. Реакционную смесь перемешивают
ночь при комнатной температуре, пос-
ле чего по каплям прибавляют 3 вес.ч. 5
50%-ного раствора едкого натра и
1 вес.ч. воды, перемешивают 1 ч при
комнатной температуре, фильтруют
и остаток на фильтре промывают 2,2'-
оксиспропаном. От фильтрата от-
гоняют растворитель, получая в ос-
татке 20,5 вес.ч. (выход 93,5%)
2,4-дихлор- β -(1-метилэтил)бензоэта-
нола.

Пример 14. Смесь 16,5 вес.ч. 15
метил-2,4-дибром- α -бутилбензоацетата,
11,5 вес.ч. дигидрата нитрата лития
и 180 вес.ч. ацетонитрила переме-
шивают до образования раствора. За-
тем порциями прибавляют 3,6 вес.ч.
боргидрида натрия. Реакционную
смесь кипятят при перемешивании в
течение ночи, после охлаждения нейт-
рализуют разбавленной соляной кисло-
той и выпивают в воду. Продукт экст-
рагируют 2,2'-оксиспропаном. Экст-
ракт промывают водой, высушивают,
фильтруют и отгоняют растворитель,
получая в остатке 15 вес.ч. (выход
100%) 2,4-дибром- β -бутилбензоэтанол. 30

Пример 15. Согласно методике,
описанной в примере 14, применяя
в качестве исходных продуктов соот-
ветствующие метилаты в эквивалент-
ных количествах, получают следующие
спирты.

β -(3-Бутенил)-2,4-дихлорбензоэтанол.

2,4-Дихлор- β -метилбензоэтанол.

2,4-Дихлор- β -(циклогексилметил)
бензоэтанол.

2,4-Дихлор- β -(2-циклопентилэтил)
бензоэтанол.

2,4-Дихлор- β -(2-циклогексилэтил)
бензоэтанол.

β -(2,4-Дихлорфенил)-(1,1'-бифенил)-
4-пропанол. 45

2,4-Дихлор- β -(2,4-дихлорфенил)бензо-
бутанол.

4-Хлор- β -(4-хлорфенил)бензобутанол. 50

4-Хлор- β -(4-метилфенил)бензобутанол.

β -(4-Бромфенил)-2-метоксибензобу-
танол.

β -(4-Бромфенил)-4-хлорбензобутанол.

4-Хлор- β -(4-фторфенил)бензобутанол. 55

β -(4-Фторфенил)-4-метилбензобутанол.

4-Бром- β -(2-хлорфенил)бензобутанол.

4-Бром- β -(4-бромфенил)бензобутанол.

β -[2-(4-Бромфенокси)этил]-2,4-дихлор-
бензоэтанол.

2,4-Дихлор- β -[3-(3,5-дихлорфенокси)
пропил]бензоэтанол.

β -[3-(2-Бромфенокси)пропил]-2,4-
дихлорбензоэтанол.

2,4-Дихлор- β -[3-(4-хлор-2-метил-
фенокси)пропил]бензоэтанол.

2,4-Дихлор- β -[3-(2-нафтилокси)про-
пил]бензоэтанол. 10

β -[3-(2-Бром-4-метилфенокси)пропил]
2,4-дихлорбензоэтанол.

2,4-Дихлор- β -[3-(2,4-дихлор-6-ме-
тилфенокси)пропил]бензоэтанол.

2,4-Дихлор- β -[3-[3-хлор-(1,1'-би-
фенил)-4-илокси]пропил]-бензоэтанол.

2,4-Дихлор- β -[3-(2,4,6-трибромфе-
нокси)пропил]бензоэтанол.

Пример 16. К перемешиваемой
и охлаждаемой в ледяной бане смеси
22 вес.ч. 2,4-дихлор- β -(циклогексил-
метил)бензоэтанола и 50 вес.ч. пири-
дина по каплям прибавляют 8,8 вес.ч.
метилсульфонилхлорида. Затем переме-
шивают еще 3 ч при комнатной темпера-
туре. Реакционную смесь выливают в
воду и продукт экстрагируют дважды
трихлорметаном. Объединенный экстракт
промывают дважды разбавленной соляной
кислотой и один раз водой, высуши-
вают, фильтруют и упаривают, получая
16,5 вес.ч. 3-циклогексил-2-(2,4-ди-
хлорфенил)-пропилметилсульфоната,
т.пл. 105,1°C. 25

Пример 17. Согласно мето-
дике, описанной в примере 16, исходя
из соответствующих спиртов, получа-
ют следующие метилсульфонаты.

2-(2,4-Дихлорфенил)-5-гексенил-
метилсульфонат 40

2-(2,4-Дихлорфенил)пропилметил-
сульфонат.

2-(2,4-Дихлорфенил)-3-метилбутил-
метилсульфонат.

2-(2,4-Дибромфенил)гексилметил -
сульфонат. 45

4-Циклопентил-2-(2,4-дихлорфенил)
бутилметилсульфонат, т.пл. 65,4°C.

4-Циклогексил-2-(2,4-дихлорфенил)
бутилметилсульфонат, т.пл. 44,4°C.

3-[(1,1'-бифенил)-4-ил]-2-(2,4-ди-
хлорфенил)пропилметилсульфонат.

2,4-Бис-(2,4-дихлорфенил)бутил-
метилсульфонат.

2,4-Бис-(4-хлорфенил)бутилметил-
сульфонат.

4-(4-Хлорфенил)-2-(4-метилфенил)
бутилметилсульфонат.

2-(4-Бромфенил)-4-(2-метоксифенил)бутилметилсульфонат.

2-(4-Бромфенил)-4-(4-хлорфенил)бутилметилсульфонат.

4-(4-Хлорфенил)-2-(4-фторфенил)бутилметилсульфонат.

2-(4-Фторфенил)-4-(метилфенил)бутилметилсульфонат.

4-(4-Бромфенил)-2-(2-хлорфенил)бутилметилсульфонат.

Пример 18. Смесь 30,4 вес. ч. β -[2-(4-бромфенокси)этил]-2,4-дихлорбензоэтанола, 11,5 вес. ч. метансульфонилхлорида, 100 вес. ч. пиридина и 70 вес. ч. 2,2'-оксибиспропана перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь вливают в воду и продукт дважды экстрагируют 2,2'-оксибиспропаном. Объединенный экстракт промывают несколько раз разбавленной соляной кислотой и дважды водой, высушивают, фильтруют и отгоняют растворитель, получая 34 вес. ч. 4-(4-бромфенокси)-2-(2,4-дихлорфенил)бутилметилсульфоната.

Пример 19. Согласно методике, описанной в примере 18, исходя из соответствующих спиртов, получают следующие метилсульфонаты.

5-(3,5-Дихлорфенокси)-2-(2,4-дихлорфенил)пентилметилсульфонат.

5-(2-Бромфенокси)-2-(2,4-дихлорфенил)пентилметилсульфонат.

5-(4-Хлор-3-метилфенокси)-2-(2,4-дихлорфенил)пентилметилсульфонат.

2-(2,4-Дихлорфенил)-5-(2-нафталинокси)пентилметилсульфонат.

5-(4-Хлор-2-метилфенокси)-2-(2,4-дихлорфенил)пентилметилсульфонат.

5-(2-Бром-4-метилфенокси)-2-(2,4-дихлорфенил)пентилметилсульфонат.

5-(2,4-Дихлор-6-метилфенокси)-2-(2,4-дихлорфенил)пентилметилсульфонат.

5-[2-Хлор-(1,1'-бифенил)-4-илокси]-2-(2,4-дихлорфенил)пентилметилсульфонат.

2,4-Бис-(4-бромфенил)бутилметилсульфонат.

2-(2,4-Дихлорфенил)-5-(2,4,6-трибромфенокси)пентилметилсульфонат.

Пример 20. К перемешиваемой суспензии 3,4 вес. ч. 78%-ной дисперсии гидроксида натрия в 90 вес. ч. N,N-диметилформамида порциями прибавляют в течение 5 мин 6,9 вес. ч. 1Н-1,2,4-триазола. После перемешивания в течение 10 мин при комнатной температуре прибавляют 19,1 вес. ч.

4-хлор- α -(хлорметил)бензметанола. Реакционную массу перемешивают при кипячении в течение 8 ч, охлаждают и выливают в воду. Продукт экстрагируют дихлорметаном. Экстракт промывают водой, высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток обрабатывают 2,2'-оксибиспропаном. Продукт отфильтровывают и кристаллизуют из метилбензола, получая 17,3 вес. ч. (выход 77%) α -(4-хлорфенил)-1Н-1,2,4-триазол-1-этанола, т.пл. 119°C.

Пример 21. К перемешиваемой смеси 14 вес. ч. 1Н-1,2,4-триазола и 225 вес. ч. N,N-диметилформамида прибавляют 6,2 вес. ч. 78%-ной дисперсии гидроксида натрия. После прекращения вспенивания прибавляют 19,5 вес. ч. 2-(2,4-дихлорфенил)пропилметилсульфоната и перемешивание при кипячении продолжают еще 6 ч. Реакционную смесь охлаждают, выливают в воду и продукт экстрагируют дважды 2,2'-оксибиспропаном. Объединенный экстракт промывают водой, высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток кристаллизуют из петролейного эфира. Продукт отфильтровывают и высушивают, получая 10,2 вес. ч. (58%) 1-[2-(2,4-дихлорфенил)пропил]-1Н-1,2,4-триазола, т.пл. 79,5°C.

Пример 22. К перемешиваемой смеси 16 вес. ч. 1Н-1,2,4-триазола в 225 вес. ч. N,N-диметилформамида прибавляют 6,8 вес. ч. 78%-ной дисперсии гидроксида натрия и реакционную смесь перемешивают до прекращения вспенивания. Затем прибавляют 23,5 вес. ч. 2-(2,4-дихлорфенил)-3-метилбутилметилсульфоната и перемешивают при кипячении 24 ч. Реакционную смесь охлаждают и выливают в воду. Продукт дважды экстрагируют 2,2'-оксибиспропаном. Объединенный экстракт промывают водой, высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток подвергают очистке хроматографией на колонке с силикагелем, применяя в качестве элюента смесь трихлорметана и метанола (98:2 по объему). Фракции чистого продукта собирают и элюент отгоняют. Остаток превращают в нитрат в 2,2'-оксибиспропане. Соль отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси 4-метил-2-пентанона и 2,2'-оксибиспропана, получая 18,4 вес. ч. (70%) нитрата 1-[2-(2,4-дихлорфенил)-3-метилбутил]-1Н-1,2,4-триазола, т.пл. 147,1°C.

Пример 23. Согласно методике примера 22, применяя вместо 2-(2,4-дихлорфенил)-3-метилбутилметилсульфоната соответствующие метилсульфонаты в эквивалентных количествах, получают следующие триазолы и их нитраты.

1-[2-(2,4-Дихлорфенил)бутил]-1Н-1,2,4-триазол, т.пл. 70,2°C.

1-[2-(2,4-Дихлорфенил)пентил]-1Н-1,2,4-триазол, т.пл. 62,7°C.

1-[2-(2,4-Дибромфенил)гексил]-1Н-1,2,4-триазол нитрат, т.пл. 141,7°C.

1-[2-(2,4-Дихлорфенил)-3-метилпентил]-1Н-1,2,4-триазол нитрат, т.пл. 116,6°C.

1-[2-(2,4-Дихлорфенил)-4-метилпентил]-1Н-1,2,4-триазол нитрат, т.пл. 146,8°C.

1-[2-(2,4-Дихлорфенил)гептил]-1Н-1,2,4-триазол нитрат, т.пл. 144,6°C.

1-[2-(2,4-Дихлорфенил)децил]-1Н-1,2,4-триазол нитрат, т.пл. 116,6°C.

1-[2-Циклопентенил-2-(2,4-дихлорфенил)этил]-1Н-1,2,4-триазол нитрат, т.пл. 149,2°C.

1-[2-Циклогексил-2-(2,4-дихлорфенил)этил]-1Н-1,2,4-триазол, т.пл. 79,2°C.

1-[3-Циклогексил-2-(2,4-дихлорфенил)пропил]-1Н-1,2,4-триазол нитрат полугидрат, т.пл. 124,3°C.

1-[4-Циклогексил-2-(2,4-дихлорфенил)бутил]-1Н-1,2,4-триазол, т.пл. 96,5°C.

1-[2-(2,4-Дихлорфенил)-4-пентенил]-1Н-1,2,4-триазол нитрат, т.пл. 139,7°C.

и 1-[2-(2,4-дихлорфенил)-5-гексенил]-1Н-1,2,4-триазол нитрат, т.пл. 114,8°C.

Пример 24. К перемешиваемой смеси 3,8 вес.ч. 78%-ной дисперсии гидрида натрия и 90 вес.ч. N,N-диметилформамида прибавляют по каплям раствор 21 вес.ч. 2,4-бис-(4-хлорфенил)бутилметилсульфоната в 45 вес.ч. N,N-диметилформамида.

После перемешивания в течение 15 мин при комнатной температуре прибавляют раствор 7,6 вес.ч. 1Н-1,2,4-триазола в 45 вес.ч. N,N-диметилформамида. Реакционную смесь медленно нагревают до 100°C, перемешивают 2 ч при этой температуре, затем выливают в воду и продукт экстрагируют 1,1'-оксибисэтаном. Экстракт промывают водой, высушивают, фильтруют и выпаривают. Маслянистый остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем, применяя в качестве

элюента смесь трихлорметана и метанола (97,8:2,5 по объему). Фракции чистого продукта собирают и элюент отгоняют. Маслянистый остаток переводят в солянокислую соль в 2,2'-оксибиспропане. Соль отфильтровывают и кристаллизуют из смеси метанола и 2,2'-оксибиспропана, получая 7 вес.ч. (32,5%) 1-[2,4-бис(4-хлорфенил)-бутил]-1Н-1,2,4-триазола гидрохлорида, т.пл. 173,4°C.

Пример 25. Согласно методике, описанной в примере 24, применяя эквивалентное количество соответствующего метилсульфоната вместо 2,4-бис-(4-хлорфенил)бутилметилсульфоната, получают следующие триазолы и их гидрохлориды.

1-[3-[(1,1'-Бифенил)-4-ил]-2-(2,4-дихлорфенил)пропил]-1,2,4-триазол гидрохлорид, т.пл. 175,5°C.

1-[4-(4-Хлорфенил)-2-(4-метилфенил)бутил]-1Н-1,2,4-триазол гидрохлорид, т.пл. 170°C.

1-[2-(4-Бромфенил)-4-(2-метоксифенил)бутил]-1Н-1,2,4-триазол гидрохлорид, т.пл. 153,2°C.

1-[2-(4-Бромфенил)-4-(4-хлорфенил)бутил]-1Н-1,2,4-триазол, т.пл. 87,6°C.

1-[4-(4-Хлорфенил)-2-(4-фторфенил)бутил]-1Н-1,2,4-триазол гидрохлорид, т.пл. 171,8°C.

1-[2-(4-фторфенил)-4-(4-метилфенил)бутил]-1Н-1,2,4-триазол гидрохлорид, т.пл. 128,6°C.

1-[4-(4-Бромфенил)-2-(2-хлорфенил)бутил]-1Н-1,2,4-триазол гидрохлорид, т.пл. 142,6°C.

1-[2,4-Бис(4-бромфенил)бутил]-1Н-1,2,4-триазол гидрохлорид, т.пл. 163°C.

Пример 26. Смесь 6,9 вес.ч. 1Н-1,2,4-триазола, 3,4 вес.ч. 78%-ной дисперсии гидрида натрия и 90 вес.ч. N,N-диметилформамида перемешивают 10 мин при комнатной температуре. Затем прибавляют раствор 19,9 вес.ч. 5-(2-бром-4-метилфенокси)-2-(2,4-дихлорфенил)пентилметилсульфоната в 45 вес.ч. N,N-диметилформамида. Перемешивают 2 ч при 100°C. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в воду. Продукт экстрагируют дважды 1,1'-оксибисэтаном. Объединенный экстракт промывают водой и нейтрализуют концентрированной азотной кислотой. Образующуюся азотнокислую соль отфильтро-

ывають и кристаллизуют из смеси ацетонитрила и 2,2'-оксибиспропана, получая 13,3 вес.ч. (64%) нитрата 1-[5-(2-бром-4-метилфенокси)-2-(2,4-дихлорфенил)пентил]-1Н-1,2,4-триазола, т.пл. 119,6°C.

Пример 27. Согласно методике примера 26, исходя из 1Н-1,2,4-триазола и соответствующих метилсульфонатов, получают следующие нитраты триазолов.

Нитрат 1-[5-(3,5-дихлорфенокси)-2-(2,4-дихлорфенил)пентил]-1Н-1,2,4-триазола, т.пл. 145,3°C.

Нитрат 1-[4-(4-бромфенокси)-2-(2,4-дихлорфенил)бутил]-1Н-1,2,4-триазола, т.пл. 144,6°C.

Нитрат 1-[5-(2-бромфенокси)-2-(2,4-дихлорфенил)пентил]-1Н-1,2,4-триазола, т.пл. 123,2°C.

Нитрат 1-[2-(2,4-дихлорфенил)-5-(2-нафтилокси)пентил]-1Н-1,2,4-триазола, т.пл. 136,8°C.

Нитрат 1-[5-(4-хлор-3-метилфенокси)-2-(2,4-дихлорфенил)пентил]-1Н-1,2,4-триазола, т.пл. 140°C.

Нитрат 1-[5-(4-хлор-2-метилфенокси)-2-(2,4-дихлорфенил)пентил]-1Н-1,2,4-триазола, т.пл. 123,1°C.

Нитрат 1-[5-(2,4-дихлор-6-метилфенокси)-2-(2,4-дихлорфенил)пентил]-1Н-1,2,4-триазола, т.пл. 153,4°C.

Нитрат 1-[5-[3-хлор-(1,1'-бифенил)4-илокси]-2-(2,4-дихлорфенил)пентил]-1Н-1,2,4-триазола, т.пл. 135,3°C.

Нитрат 1-[2-(2,4-дихлорфенил)-5-(2,4,6-трибромфенокси)пентил]-1Н-1,2,4-триазола, т.пл. 166,5°C.

Пример 28. К перемешиваемому раствору метилата натрия, предварительно приготовленного растворением 3,9 вес.ч. натрия в 40 вес.ч. метанола, прибавляют смесь 12 вес.ч. 1Н-1,2,4-триазола и 225 вес.ч. N,N-диметилформамида. Метанол отгоняют до достижения в реакционной смеси температуры 150°C. После охлаждения до 100°C прибавляют 18,5 вес.ч. 2-(2,4-дихлорфенил)гексилметилсульфоната и перемешивают при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, выливают в воду и продукт экстрагируют три раза 2,2'-оксибиспропаном. Объединенный экстракт промывают водой, высушивают, фильтруют и отгоняют растворитель. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем.

лем, применяя трихлорметан в качестве элюента. Фракции чистого продукта собирают и элюент отгоняют. Остаток переводят в нитрат в 2,2'-оксибиспропане и петролейном эфире. Соль отфильтровывают и кристаллизуют из смеси 2-пропанола, 2,2'-оксибиспропана и петролейного эфира, получая 11,6 вес.ч. (выход 56%) нитрата 1-[2-(2,4-дихлорфенил)гексил]-1Н-1,2,4-триазола, т.пл. 128,3°C.

Пример 29. Согласно методике, описанной в примере 28, получают 1-[4-циклопентил-2-(2,4-дихлорфенил)бутил]-1Н-1,2,4-триазол, т.пл. 71°C, взаимодействием 1Н-1,2,4-триазола с 4-циклопентил-2-(2,4-дихлорфенил)бутилметилсульфонатом и 1-[2,4-бис-(2,4-дихлорфенил)бутил]-1Н-1,2,4-триазолгидрохлорид, т.пл. 158,7°C, взаимодействием 1Н-1,2,4-триазола с 2,4-бис-(2,4-дихлорфенил)бутилметилсульфонатом.

Пример 30. К перемешиваемому раствору метилата натрия, полученного из 1,6 вес.ч. натрия и 56 вес.ч. метанола, прибавляют 4,8 вес.ч. 1Н-1,2,4-триазола, 40 вес.ч. метанола отгоняют при нормальном давлении. После прибавления 80 вес.ч. 4-метил-2-пентанона отгоняют еще 28 вес.ч. метанола. Затем прибавляют 22 вес.ч. 3-(4-хлорфенил)-2-(2,4-дихлорфенил)пропилметилсульфоната и 90 вес.ч. N,N-диметилсульфоната и реакционную смесь перемешивают при кипячении в течение ночи.

Реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры и выливают в воду. Продукт дважды экстрагируют 2,2'-оксибиспропаном. Объединенные вытяжки дважды промывают водой и прибавляют избыток концентрированной азотной кислоты. Образующуюся азотнокислую соль отфильтровывают и кристаллизуют из 4-метил-2-пентанона, получая 6,6 вес.ч. (27%) нитрата 1-[3-(4-хлорфенил)-2-(2,4-дихлорфенил)пропил]-1Н-1,2,4-триазола, т.пл. 174,8°C.

Пример 31. Согласно методике, описанной в примере 30, получают нитрат 1-[3-(2-бромфенил)-2-(2,4-дихлорфенил)пропил]-1Н-1,2,4-триазола, т.пл. 168,4°C, взаимодействием 1Н-1,2,4-триазола с 3-(2-бромфенил)-2-(2,4-дихлорфенил)пропилметилсульфонатом.

