



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1210661** **A**

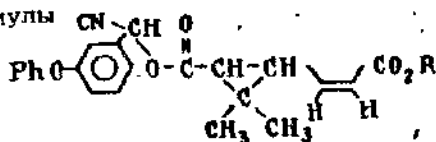
(51) 4 C 07 C 68/74, 67/08, 121/70

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

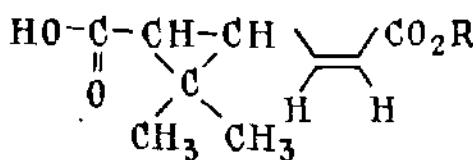
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

- (21) 3270851/23-04
(22) 13.04.81
(31) 8008491
(32) 16.04.80
(33) FR
(46) 07.02.86. Бюл. № 5
(71) Руссель-Юклаф (FR)
(72) Жак Мартель, Жан Тессье
и Андре Теш (FR)
(53) 547.512.07(088.8)
(56) M.Elliott, N.F.Janes, D.A.Pul-
man. The Pyrethrins and Related
Compounds. Part XVIII. Insecticidal
2,2-Dimethylcyclopropanecarboxy-
lates with New Unsaturated 3-sub-
stituents. - I.Chem.Soc, Perkin 1,
2470 (1974).
Uedak K., Matsui M., Studies
on Chrysanthemic Acid. Part XX.
Synthesis of Four Geometrical Iso-
mers of (±)-Pyrethric Acid.-Agr.
Biol. Chem, 34, 1119, 1970.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
ЦИКЛОПРОПАНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ В
ВИДЕ СТЕРЕОИЗОМЕРОВ ИЛИ ИХ СМЕСЕЙ.
(57) Способ получения производных
циклопропанкарбонической кислоты об-
щей формулы

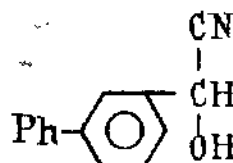


где R - насыщенный или ненасыщен-
ный, прямолинейный или раз-
ветвленный C₁-C₆ алкил или
C₄-C₆-циклоалкил;
двойная связь имеет геометрию Z;
в виде стереоизомеров или их сме-
сей, отличающийся тем,
что кислоту общей формулы



где двойная связь имеет конфигу-
рацию Z;

R имеет указанные значения,
подвергают взаимодействию со спир-
том формулы

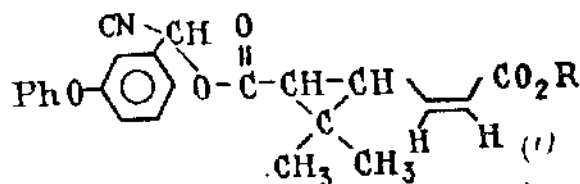


в среде хлористого метилена в при-
сутствии дициклогексилкарбодимида
и органического основания, такого,
как пиридин или диметиламинопири-
дин.

(19) **SU** (11) **1210661** **A**

РПФ-К

Изобретение относится к органической химии и касается, в частности, синтеза новых производных циклопропанкарбоновой кислоты общей формулы



где R - насыщенный или ненасыщенный, прямолинейный или разветвленный C₁-C₆-алкил или C₄-C₆-циклоалкил,

двойная связь имеет геометрию Z; в виде стереоизомеров или их смесей, которые обладают акарицидными, инсектицидными и нематоцидными свойствами.

Целью изобретения является способ получения новых соединений, обладающих акарицидными, инсектицидными и нематоцидными свойствами.

Пример 1. (S) α -Циано-3-феноксibenзил (1R, cis) 2,2-диметил-3-[(2) 2-(метоксикарбонил)-этинил] циклопропанкарбоксилат.

Вводят 7 г (1R, cis) 2,2-диметил-3-[(2) 3(2-метоксикарбонил)-этинил] - циклопропанкарбоновой кислоты, 7,3 г дициклогексилкарбодиимида и 3 см³ пиридина в 50 см³ хлористого метилена. Затем добавляют 8 г (S) α -циано-3-феноксibenзилового спирта. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч, фильтруют, доводят фильтрат досуха при пониженном давлении и получают 20 г продукта, который перекристаллизуют в изопропиловом простом эфире. Получают 10,5 г требуемого продукта с т.пл. 98°С.

Спектр ПМР, CDCl₃, м.д.: 1,23 и 1,26 протоны метилов в 2-положении; 1,93-2,07 протон углерода в 1-положении; 3,2-3,34-3,37-3,50 протон углерода в 3-положении; 6,35 протон углерода, несущего группу C≡N; 5,8-6,05 протон этилового углерода, несущего группу -CO₂CH₃; 6,35-6,51 и 6,55-6,72 протон этиленового углерода в положении на циклопропане; 3,72 протоны метоксикарбонильной группы; 6,9-7,6 протоны ароматических соединений.

Пример 2. (R) α -Циано-3-феноксibenзил-(1R, cis) 2,2-диметил-

3-[(2) 2(метоксикарбонил)-этинил] циклопропанкарбоксилат.

Как и в примере 1, исходя из 1,5 г (1R, cis) 2,2-диметил 3-[(2) 2(метоксикарбонил)этинил]-циклопропанкарбоновой кислоты и 1,9 г (R) α -циано-3-феноксibenзилового спирта, получают 4,3 г сырого целевого продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния (растворитель: циклогексан-этилацетат 9-1). Получают 2,5 г целевого продукта. [α]_D: +23,5 ± 2,5° (с=0,5% бензола).

Спектр ПМР, CDCl₃, м.д.: 1,32 протоны метилов в 2-положении; 1,92-2,06 протон углерода в 1-положении; 3,17-3,45 протон углерода в 3-положении; 6,3 протон углерода, несущего группу C≡N; 5,8-5,98 протон этиленового углерода, несущего группу CO₂CH₃; 6,3-6,7 протон этиленового углерода в α -положении циклопропана, 3,7 протоны метоксикарбонильной группы; 6,9-7,6 протоны ароматических соединений.

Пример 3. (1R, cis) 2,2-Диметил-3-[(2) 2-(метоксикарбонил)этинил] циклопропанкарбоновая кислота.

Стадия А.
трет -Бутил (1R, cis) 2,2-диметил-3-[2(метоксикарбонил)-этинил] циклопропанкарбоксилат.

Вводят 55 г трет -бутил (1R, cis) 2,2-диметил-3-(2,2-дibромвинил)-циклопропанкарбоксилата в 550 см³ тетрагидрофурана. Охлаждают до -70°С, добавляют в течение 40 мин 132 см³ раствора бутиллития в циклогексане (при 20%) и перемешивают 30 мин при -65°С, затем добавляют 12,5 см³ метилхлорформита. После 2 ч реакции при -70°С снова повышают температуру до -20°С, вытравляют полученную смесь в водный раствор первичного кислого фосфата натрия и экстрагируют простым эфиром. Промывают и доводят досуха при пониженном давлении. Получают 38,3 г продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния, с растворителем: циклогексаном-этилацетатом (8-2). Получают 17,2 г целевого продукта.

Стадия В.
трет -Бутил (1R, cis) 2,2-диметил-3-[(2) 2-(метоксикарбонил)этинил] циклопропанкарбоксилат.

Проводят гидрирование 12 г продукта, полученного на стадии А, в 240 см³ этилацетата в присутствии 2,4 г гидроокиси палладия (с 10%) на сульфате бария и 2,4 см³ хинолина. Фильтруют и сушат. Получают таким путем 11 г искомого продукта.

Стадия С.

(1R, цис) 2,2-диметил-3-[(2Z)-метоксикарбонил]этинилциклопропанкарбоновая кислота.

Нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч раствор, содержащий 13,5 г продукта, полученного на стадии В, 100 см³ толуола и 400 г паратолуолсульфокислоты, гидратированной. Сушат при пониженном давлении и получают 11,2 г продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния, с растворителем: циклогексаном-этилацетатом-уксусной кислотой (60-39-1). Доводят досуха при пониженном давлении и получают 9,6 г искомого продукта с т.пл. 119°C. $[\alpha]_D^{20} = +75,5 \pm 2$ (с=1% CHCl₃).

Спектр ИМР, CDCl₃, м.д.: 1,3 протон метилов в положении 2 циклопропана; 1,86-2 протон в положении 1 циклопропана; 3,1-3,28-3,43 протон в положении 3 циклопропана; 5,8-5,99 протон этиленового углерода в α-положении группы CO₂CH₃, 6,42-6,58 и 6,61-6,77 протон этиленового углерода в β-положении группы CO₂CH₃, 8,63 протон группы CO₂H.

Пример 4. (5S) α-Циано-3-феноксibenзил-(1R, цис) 2,2-диметил-3-[(2Z)-этоксикарбонил]-этинил циклопропанкарбоксилат.

Как и в примере 1, исходя из 1,25 г (1R, цис) 2,2-диметил-3-[(2Z)-этоксикарбонил]-этинил циклопропанкарбоновой кислоты и 1,45 г (5S) α-циано-3-феноксibenзильного спирта получают 4,1 г целевого продукта в сырой форме, который подвергают хроматографии на двуокиси кремния (растворитель циклогексан-этилацетат 9-1). Получают 1,95 г целевого продукта. $[\alpha]_D^{20} = +57,5 \pm 3$ (с=0,3%, в бензоле).

Спектр ИМР, CDCl₃, м.д.: 1,25-1,27 протон метила в положении 2 циклопропана; 1,92-2,06 протон углерода в положении 1 циклопропана; 3,2-3,36 и 3,8-3,52 протон углерода в положении 3 циклопропана; 5,83-6,03

протон этиленового углерода, несущего группу этоксикарбонил, 6,38-6,73 протон этиленового углерода в α-положении циклопропана; 6,35

5 протона углерода, несущего группу CN; 1,18-1,3-1,41 протона этилметила; 4,01-4,13-4,25-4,36 протона этилметилена.

Пример 5. (1R, цис) 2,2-Диметил-[(2Z)-3-этоксикарбонил]-этинил циклопропанкарбоновая кислота.

Стадия А.

трет-Бутил (1R, цис) 2,2-диметил-3-карбоксиэтинил циклопропанкарбоксилат.

Вводят 26 г трет-бутил (1R, цис) 2,2-диметил-3-(2,2-дибромэтил)-циклопропанкарбоксилата в 175 см³ безводного тетрагидрофурана. Затем добавляют при -65°C 60 см³ 20%-ного раствора бутиллития в циклогексане. Перемешивают 1 ч при -60°C, затем производят барботаж потока углекислого газа в течение 1 ч 30 мин, выливают реакционную смесь в ледяную воду, соединенную с нормальным натрием. Промывают простым эфиром. Щелочную водную фазу подкисляют до pH 4 и экстрагируют простым эфиром. Сушат органические фазы, доводят досуха при пониженном давлении. Получают продукт, который перекристаллизовывают в петролейном эфире (т.кип. 60-80°C). Получают 8,3 г искомого продукта с т.пл. 144°C.

Спектр ИМР, CDCl₃, G, м.д.: 1,22 и 1,37 протоны метилов в положении 2 циклопропана; 1,78 протон в положении 1 и 3 циклопропана; 1,47 протоны тербутила; 8,25 протон группы COOH.

Стадия В.

трет-Бутил (1R, цис) 2,2-диметил-3-(этоксикарбонилэтинил)-циклопропанкарбоксилат.

Вводят 4 г продукта, полученного на стадии А, 3,4 г дициклогексилкарбодийотида и 6 мг 4-диметиламинопиридина в 30 см³ хлористого метилена. Затем добавляют 1,5 см³ этанола и перемешивают 16 ч при 20°C. Фильтруют и концентрируют фильтрат при пониженном давлении. Получают 5,5 г продукта, который очищают хроматографией на двуокиси кремния, с растворителем: циклогексаном-этилацетатом (9-1). Получают 4,25 г целевого продукта.

*Спектр ПМР: CDCl_3 , м.д.: 1,18-1,21 и 1,36-1,47 протоны в положении 2 циклопропана; 1,73 и 1,82 протоны в положении 1 и 3 циклопропана; 1,47 протоны трет-бутила; 1,27-1,38-1,5 и 4,0-4,13-3,25-4,36 протоны этила.

Стадия С.

трет-Бутил-(1R,цис) 2,2-диметил-3-[(2)-2-(этоксикарбонил)-этинил]циклопропан.

Производят гидрирование 4,3 г продукта, полученного в предыдущей стадии, в 100 cm^3 этилацетата в присутствии 800 мг катализатора $\text{Pd}(\text{OH})_2 \cdot \text{BaSO}_4$ и 0,8 cm^3 хинолина. Фильтруют, доводят фильтрат до pH ниже 7 при помощи 2 н. соляной кислоты и промывают водой. Сушат досуха при пониженном давлении. Получают 4,6 г продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния, с растворителем: циклогексаном-этилацетатом (95-5). Получают 2,5 г искомого продукта.

Спектр ПМР, CDCl_3 , м.д.: 1,25 и 1,28 протоны метилов в положении 2 циклопропана; 1,78-1,93 протон в положении 1 циклопропана, 2,98-3,1-3,2 протон в положении 3 циклопропана; 6,4-6,6-6,8 протон этиленового углерода в положении α циклопропана, 5,7-5,9 протон этиленового углерода, несущего этоксикарбонильную группу, 4,0-4,13-4,25-4,36 протон этоксиметилена.

Стадия D.

(1R,цис) 2,2-Диметил-3-[(Z)2(этоксикарбонил)-этинил]циклопропанкарбоновая кислота.

Вводят 2,3 г продукта, полученного в стадии С, и 20 мг гидратированной л-толуолсульфокислоты в 20 cm^3 толуола. Нагревают с обратным холодильником в течение 40 мин, доводят досуха при пониженном давлении и получают 2,1 г остатка, который хроматографируют на двуокиси кремния, с растворителем: циклогексаном-этилацетатом-уксусной кислотой (60-39-1). Выделяют 1,5 г продукта, который перекристаллизовывают в циклогексане. Получают 1,5 г искомого продукта с т.пл. 96°C.

Спектр ПМР, CDCl_3 , м.д.: 1,3 и 1,32 протоны метилов в положении

2 циклопропана; 1,86-2,02 протон углерода в положении 1 циклопропана; 3,15-3,28-3,3-3,45 протон углерода в положении 3 циклопропана; 6,38-6,53 и 6,55-6,73 протон этиленового углерода, ответвленного к циклопропану; 5,78-5,96 протон этиленового углерода, несущего этоксикарбонильную группу; 1,18-1,3-1,41 протоны метила этоксикарбонильной группы; 4,0-4,13 и 4,25-4,36 протоны метилена этоксикарбонильной группы.

Пример 6. (S) α -циано-3-феноксibenзил-(1R,цис)-2,2-диметил 3-[(2)2-(пропоксикарбонил)-этинил]циклопропанкарбоксилат.

Как и в примере 1, исходя из 1,5 г (1R,цис) 2,2-диметил-3-[(2)2-(н-пропоксикарбонил)-этинил]-циклопропанкарбоновой кислоты и 1,7 г (S) α -циано-3-феноксibenзильового спирта, получают 4,1 г продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния (растворитель: н-гексан-простой изопропиловый эфир 7-3). Получают 2,2 г целевого продукта. $[\alpha]_D^{25} : +52 \pm 2,5^\circ$ (с=0,5% бензола).

Спектр ПМР, CDCl_3 , м.д.: 1,25-1,28 протоны метилов в положении 2 циклопропана; 1,94-2,03 протон углерода в положении 1 циклопропана; 3,29-3,39-3,49 протон углерода в положении 3 циклопропана; 6,33 протон углерода, несущего группу $\text{C}\equiv\text{N}$; 5,89-6,01 протон этиленового углерода, несущего пропоксикарбонильную группу; 6,41-6,52 и 6,53-6,64 протон этиленового углерода, соединенного с циклопропаном, 4,02-4,09-4,15 протон метилена 1 пропоксикарбонильной группы, 0,88-0,96-1,04 протон метила пропоксикарбонильной группы.

Пример 7. (1R,цис) 2,2-Диметил 3-[(Z)2-(н-пропоксикарбонил)-этинил]циклопропанкарбоновая кислота.

Стадия А.
трет-Бутил-(1R,цис) 2,2-диметил 3-[н-пропоксикарбонилэтинил]-циклопропанкарбоксилат.

Вводят 22,8 г трет-бутил (1R,цис) 2,2-диметил-3-(2,2-дибромвинил)-циклопропанкарбоксилата, 250 cm^3 тетрагидрофурана, затем при -60°C, 55 cm^3 20%-ного раствора бутиллития в циклогексане. Поддерживают при

-65°C в течение 1 ч и вводят при -65°C в течение 15 мин 8 см³ 4-пропилхлорформата. Поддерживают перемешивание в течение 1 ч при -65°C, снова повышают температуру до комнатной за 1 ч и снова перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Выливают в насыщенный водный раствор первичного кислого фосфата натрия, перемешивают, экстрагируют простым эфиром и промывают водой. Сушат и доводят досуха при пониженном давлении. Получают таким путем 19,5 г жидкого масла, которое очищают хроматографией на двуокиси кремния, с растворителем: циклогексаном-этилацетатом (9-1). Получают 11,5 г целевого продукта.

Спектр ЯМР, CDCl₃, δ, м.д.: 1,17 и 1,37 протон метилов в положении 2 циклопропана; 1,72 протон в положении 1 и 3 циклопропана; 1,44 протон трет-бутила; 4,0-4,12-4,23 протон метилена в положении 1 пропоксикарбонила; 0,83-0,95-1,06 протоны метила пропоксикарбонила.

Стадия В. трет-Бутил (1R cis) 2,2-диметил 3-[(2) 2(н-пропоксикарбонил)-этинил]циклопропанкарбоксилат.

Гидрируют 7 г трет-бутил (1R cis) 2,2-диметил 3-(н-пропоксикарбонил-этинил)-циклопропанкарбоксилата в 140 см³ этилацетата в присутствии 1,4 г 10%-ной гидроокиси палладия на сульфате бария и 1,4 см³ хинолина. Промывают фильтрат раствором 2 н. соляной кислоты, затем промывают водой, сушат и доводят досуха при пониженном давлении. Получают 7,2 г продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния, с растворителем: циклогексан-этилацетат (95-5). Получают 6,1 г целевого продукта.

Спектр ЯМР, CDCl₃, м.д.: 1,25 и 1,29 протоны метилов в положении 2 циклопропана; 1,5-2,03 протон углерода в положении 1 циклопропана; 3,03-3,35 протон углерода в положении 3 циклопропана; 6,5-6,66 и 6,69-6,85 протон этиленового углерода, соединенного с циклопропаном; 5,82-6,0 протон этиленового углерода, несущего пропоксикарбонильную группу; 4,02-4,12-4,23 протон метилена в положении 1 пропоксикарбонильной группы; 0,86-0,98-1,1 протон метила пропоксикарбонильной группы.

Стадия С.

(1R, cis) 2,2-диметил-3-[(2) 2(н-пропоксикарбонил)-этинил]-циклопропанкарбоновая кислота.

Нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч смесь из 5,8 продукта, полученного на стадии В, 200 мг гидратированной п-толуолсульфокислоты и 60 см³ толуола. Доводят досуха при пониженном давлении и получают 5 г продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния с растворителем: циклогексан-этилацетат-уксусная кислота (70-29-1). Получают 4,2 г искомого продукта.

Спектр ПМР, CDCl₃, м.д.: 1,27 и 1,29 Н метилов в положении 2 циклопропана; 1,86-2 Н в положении 1 циклопропана; 3,13-3,45 Н в положении 3 циклопропана; 5,8-6 Н этиленового углерода, несущего группу CO₂CH₂CH₂CH₃; 6,4-6,56-6,59 Н этиленового углерода, соединенного с циклопропаном; 3,98-4,08-4,18 Н метилена в положении 1 пропоксикарбонильной группы; 0,83-0,95-1,06 Н метилов пропоксикарбонильной группы.

Пример 8. (S) α-Циано-3-феноксibenзил (1R, cis) 2,2-диметил-3-[(2) 2-(изопропилоксикарбонил)-этинил]-циклопропанкарбоксилат.

Как и в примере 1, исходя из 900 мг (1R cis) 2,2-диметил 3-[(2) 2-(изопропилоксикарбонил)-этил]циклопропанкарбоновой кислоты и 900 мг (S) α-циано-3-феноксibenзильного спирта, получают 1,8 г целевого продукта в сырой форме, который хроматографируют на двуокиси кремния (растворитель: циклогексан-этилацетат 9-1). Получают 1,2 г целевого продукта. [α]_D²⁰: +54 ± 2° (с=0,4% в бензоле).

Спектр ПМР, CDCl₃, м.д. 1,25 и 1,27 протоны метилов в положении 2 циклопропана; 1,92-2,05 протон углерода в положении 1 циклопропана; 3,25-3,39 и 3,42-3,56 протон углерода в положении 3 циклопропана; 6,3 протон углерода, несущего группу C≡N; 5,8-6 протон этиленового углерода, несущего изопропилоксигруппу; 6,35-6,51 и 6,55-6,71 протон этиленового углерода, соединенного с циклопропаном; 5,08 протон изопропила; 1,23-1,34 протон метилов и изопропила.

Пример 9. (1R cis) 2,2-Диметил-3-[(Z)2-(изопропилоксикарбонил)-этинил]циклопропанкарбоновая кислота.

Стадия А. трет-Бутил (1R cis) 2,2-диметил-3-[(Z)2-карбоксиэтинил]циклопропанкарбоксилат.

Гидрируют 2 г трет-бутил (1R cis) 2,2-диметил-3-[(Z)2-карбоксиэтинил]циклопропанкарбоксилата в 40 см³ этилацетата в присутствии 0,38 г 10%-ной гидроокиси палладия на сульфате бария и 0,4 см³ хинолина. Фильтруют, промывают фильтрат 0,5 н. соляной кислотой, затем водой до нейтрального состояния, сушат, концентрируют досуха при пониженном давлении и получают 2 г искомого продукта с т.пл. 94°C.

Стадия В. трет-Бутил (1R cis) 2,2-диметил-3-[(Z)2-(изопропилоксикарбонил)-этинил]-циклопропанкарбоксилат.

Смешивают 2,7 г трет-бутил (1R cis) 2,2-диметил-3-[(Z)2-карбоксиэтинил]циклопропанкарбоксилата в 10 см³ этилацетата, затем добавляют 2 г О-изопропил-N,N'-диизопропилмочевины и перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Поддерживают с флегмой в течение часа 30 мин, оставляют до достижения 20°C, фильтруют нерастворимую часть и доводят досуха фильтрат при пониженном давлении. Получают 3,5 г масла, которое хроматографируют на двуокиси кремния, с растворителем: бензолом-циклогексаном (7-3). Получают 1 г целевого продукта, который используют в том же виде на следующей стадии.

Стадия С.

(1R cis) 2,2-Диметил-3-[(Z)2-(изопропилоксикарбонил)-этинил]-циклопропанкарбоксилат.

Выдерживают при 120°C перемешивания в течение 2 ч 30 мин смесь, содержащую 1,4 г трет-бутил (1R cis) 2,2-диметил-3-[(Z)2-(изопропилоксикарбонил)-этинил]циклопропанкарбоксилата, 100 мг (п-толуолсульфокислоты и 14 см³ толуола. Доводят досуха при пониженном давлении. Получают остаток, который перекристаллизовывают из простого изопропилового эфира. Охлаждают, удаляют влагу, сушат и получают 900 мг искомого продукта с т.пл. 98°C.

Пример 10. (6) α-циано-3-феноксibenзил (1R, cis) 2,2-диметил-3-[(Z)2-(н-бутоксикарбонил)-этинил]циклопропанкарбоксилат.

5 Перемешивают в инертной атмосфере 2 г (1R cis) 2,2-диметил-3-[(Z)2-(н-бутоксикарбонил)-этинил]циклопропанкарбоновой кислоты, 20 см³ хлористого метилена и 10 1,1 см³ пиридина, затем добавляют 1,7 г дициклогексилкарбодимида и перемешивают еще 30 мин, добавляют 3 см³ хлористого метилена, содержащего 2 г (5) α-циано-3-феноксибензильного спирта, и перемешивают 16 ч при комнатной температуре. Фильтруют образованную дициклогексилмочевину, концентрируют досуха фильтрат, подвергают хроматографии остаток на двуокиси кремния, с растворителем: смесью н-гексана - простого изопропилового эфира (8-2). Получают 3,1 г целевого продукта $[\alpha]_D^{20} = +51 \pm 2^\circ$ (с=0,4% в бензоле).

25 Спектр ИМР, CDCl₃, м.д.: 1,25-1,27 протоны метилов в положении 2 циклопропана; 1,92-2,07 протон в положении 1 циклопропана; 3,22-3,37-3,53 протон в положении 3 циклопропана; 6,5 (т.) протон в положении 1 аллиловой цепи, 5,8-5,85 протон в положении 2 аллиловой цепи; 30 6,35 протон, который несет тот же углерод, что и С.

Пример 11. 2,2-Диметил-3-[(Z)2-(н-бутоксикарбонил)-этинил]циклопропанкарбоновая кислота.

40 Стадия А.

трет-бутил (1R cis) 2,2-диметил-3-(н-бутоксикарбонилэтинил)-циклопропанкарбоксилат.

45 Смешивают 4 г трет-бутил (1R cis) 2,2-диметил-3-(2-карбоксиэтинил)циклопропанкарбоксилата, 40 см³ хлористого метилена и 6 мг 4-диметиламинопиридина, затем добавляют 3,4 г дициклогексилкарбодимида.

50 После 30 мин перемешивания при инертной атмосфере добавляют в течение 5 мин 4 см³ смеси (1-1) н-бутанола и хлористого метилена и перемешивают еще в течение 3 ч при комнатной температуре. Фильтруют образованную дициклогексилмочевину, концентрируют досуха фильтрат при пониженном давлении и подвергают оста-

ток хроматографии на двуокиси кремния путем элюирования смесью циклогексана-этилацетата (9-1). Получают 4,7 г ожидаемого продукта.

Спектр ПМР, CDCl_3 , м.д.: 1,22 и 1,4 протоны метилов в положении 2 циклопропана; 1,75 протон в положении 1 и 3 циклопропана; 4,15 протон в положении 1 бутоксила; 1,48 протоны трет-бутила.

Стадия В.

трет-бутил (1R цис) 2,2-диметил-3-[(Z)2-(н-бутоксикарбонил)этенил]циклопропанкарбоксилат.

Перемешивают в атмосфере водорода в течение 15 мин 800 мг гидроокиси палладия на сульфате бария в 20 см^3 этилацетата, затем добавляют 4,7 г полученного на предыдущей стадии продукта в 50 см^3 этилацетата, 0,8 см^3 хинолина и оставляют в атмосфере водорода в течение 30 мин. Удаляют катализатор фильтрованием, промывают фильтрат нормальной соляной кислотой, затем водой, сушат, концентрируют досуха при пониженном давлении, остаток хроматографируют на двуокиси кремния путем элюирования смесью циклогексана-этилацетата (95-5). Получают 3,4 г ожидаемого продукта.

Спектр ПМР, CDCl_3 , м.д.: 1,25 и 1,28 протоны метилов в положении 2 циклопропана; 1,76 и 1,90 протон в положении 1 циклопропана; 2,96-3,3 протон в положении 3 циклопропана; 6,45-6,6 и 6,6 и 6,8 протон в положении 1 аллиловой цепи; 5,75 и 5,95 протон в положении 2 аллиловой цепи; 4,12 (т.) протон в положении 1 трет-бутила; 1,45 протоны трет-бутила.

Стадия С.

(1R цис) 2,2-Диметил-3-[(Z)2-(н-бутоксикарбонил)этенил]-циклопропанкарбоновая кислота.

Перемешивают 3,3 г полученного на предыдущей стадии продукта с 350 мг паратолуолсульфокислоты в 40 см^3 толуола. Нагревают с флегмой до прекращения выделения газообразного изобутилена приблизительно 40 мин. Концентрируют досуха при пониженном давлении, подвергают хроматографии на двуокиси кремния остаток путем элюирования смесью циклогексан-этилацетат-уксусная

кислота (75-25-1). Получают 2 г целевого продукта.

Спектр ПМР, CDCl_3 , м.д.: 1,26 и 1,3 протоны метилов в положении 2 циклопропана; 1,85-1,99 протон в положении 1 циклопропана; 3,13-3,47 протон в положении 3 циклопропана; 6,4-6,57 и 6,59-6,75 протон в положении 1 аллиловой цепи; 5,8-5,99 протон в положении 2 аллиловой цепи.

Пример 12. (S) α -Циано-3-феноксипенил (1R, цис) 2,2-диметил-3-[(Z)2-(пентилоксикарбонил)этенил]циклопропанкарбоксилат.

Как и в примере 10, исходят из 3,05 г (1R цис) 2,2-диметил-3-[(Z)2-(пентилоксикарбонил)этенил]циклопропанкарбоновой кислоты, 1,5 см^3 пиридина, 2,4 г дициклогексилкарбодимида и 2,7 г (S) α -циано-3-феноксипенилового спирта в 20 см^3 хлористого метилена. Подвергают хроматографии второй раз на двуокиси кремния путем элюирования смесью гексан-простого этилового эфира (9-1) и получают 3,5 г целевого продукта.

Спектр ПМР, CDCl_3 , м.д.: 1,25-1,27 протоны метилов в положении 2 циклопропана; 1,92-2,07 протон в положении 1 циклопропана; 3,37 (т.) протон в положении 3 циклопропана; 6,3-6,5 и 6,53-6,7 протон в положении 1 аллиловой цепи; 5,8-6 протон в положении 2 аллиловой цепи; 6,3 протон, который несет тот же углерод, что и CN; 6,9-7,6 протоны ароматического соединения.

Исходную кислоту получают следующим образом.

Стадия А.

трет-Бутил (1R, цис) 2,2-диметил-3-[(пентилоксикарбонил)этенил]циклопропанкарбоксилат.

Как и на стадии А примера 10, исходят из 3 г трет-бутил (1R, цис) 2,2-диметил-3-(2-карбоксиэтинил)-циклопропанкарбоксилата и 2 см^3 н-амилового спирта.

После хроматографии остатка на двуокиси кремния путем элюирования смесью гексан-простой изопропиловый эфир (8-2) получают 2,7 г ожидаемого продукта.

Стадия В.

(1R цис) 2,2-Диметил-3-(пентоксикарбонилэтинил)-циклопропанкарбоновая кислота.

Смешивают 5,24 г полученного на предыдущей стадии продукта, 50 см³ толуола и 250 мг толуолсульфокислоты. Поддерживают с флегмой до прекращения выделения газа, затем концентрируют досуха при пониженном давлении. Получают 4,8 г сырого продукта, используемого в том же виде для продолжения синтеза.

Стадия С.

(1R цис) 2,2-Диметил-3-[(Z) 2-(пентилоксикарбонил)этинил]циклопропанкарбоновая кислота.

Гидрируют 4,8 г полученного на предыдущей стадии продукта в 50 см³ этилацетата и 1 см³ хинолина в присутствии 1 г сульфата бария, содержащего 10%-ную гидроокись лалландия в суспензии в 50 см³ этилацетата. Удаляют катализатор, промывают фильтрат нормальной соляной кислотой, затем водой, сушат, концентрируют досуха при пониженном давлении и подвергают остаток хроматографии на двуокиси кремния путем элюирования смесью циклогексан-этилацетат-уксусная кислота (70-30-1). Получают 3 г целевого продукта.

Спектр ПМР, CDCl₃, м.д.: 1,3 и 1,32 протоны метилов в положении 2 циклопропана; 1,85-1,99 протон в положении 1 циклопропана; 3,15-3,45 протон в положении 3 циклопропана; 6,4-6,75 протон в положении 1 аллиловой цепи; 5,78-5,96 протон в положении 2 аллиловой цепи.

Пример 13. (S)α-Циано-3-феноксibenзил-(1R, цис)-2,2-диметил-3-[(Z) 2-(RS) 1-метилпропилоксикарбонил)этинил]циклопропанкарбоксилат.

Как в примере 10, исходят из 1,83 г (1R цис) 2,2-диметил-3-[(Z) 2-(RS) 1-метилпропилоксикарбонил)этинил]циклопропанкарбоновой кислоты. Получают 2,6 г целевого продукта. [α]_D²⁰ = +480 ± 2,5° (с=5%, бензол).

Спектр ПМР, CDCl₃, м.д.: 1,22-1,23 протоны метилов в положении 2 циклопропана; 1,88-2,02 протон в положении 1 циклопропана; 3,21-3,5 протон в положении 3 циклопропана; 6,35-6,68 протон в положении 1 аллиловой цепи; 5,8-6 протон в положении 2 аллиловой цепи; 4,92 (м.) протон в положении 1 пропила; 6,35 протон,

который несет тот же углерод, что и СН.

Исходную кислоту можно получить и следующим образом.

5 Стадия А.

Трет-Бутил(1R, цис) 2,2-диметил-3-[(RS)-1-метилпропилоксикарбонил)этинил]циклопропанкарбоксилат.

Как и на стадии А примера 12, исходят из 2 см³ 1-метилпропанолавого спирта. Остаток хроматографируют на двуокиси кремния путем элюирования смесью н-гексан-простой изопропиловый эфир (8-2) и получают 3,5 г целевого продукта.

15 Спектр ПМР, CDCl₃, м.д.: 1,2-1,4 протоны метилов в положении 2 циклопропана; 1,73 протоны в положении 1 и 3 циклопропана; 4,92 протон в положении 1 пропила.

20 Стадия В.

Трет-Бутил(1R цис) 2,2-диметил-3-[(Z) 2-(RS)-1-метилпропилоксикарбонил)этинил]циклопропанкарбоксилат.

25 Гидрируют 3 г продукта, полученного на стадии В примера 7. Остаток хроматографируют на двуокиси кремния путем элюирования смесью н-гексан-простой изопропиловый эфир (9-1) и получают 2,5 г целевого продукта.

30 Стадия С.

(1R цис) 2,2-диметил-3-[(Z) 2-(RS) 1-метилпропилоксикарбонил)этинил]циклопропанкарбоновая кислота.

Как и на стадии С примера 12, исходят из 3 г продукта полученного на предыдущей стадии В. Остаток хроматографируют на двуокиси кремния путем элюирования смесью циклогексан-этилацетат-уксусная кислота (70-30-1) и получают 1,85 г целевого продукта.

45 ИК-спектр (CHCl₃), см⁻¹. OH: кислота 3510; O=O: кислота 1735 и сложный эфир 1710 - 1700; C=C: сопр. 1637; сдвоен. ди Ме 1381.

50 Пример 14. (S)α-Циано-3-феноксibenзил-(1R, цис) 2,2-диметил-3-[(Z) 2-(циклогексилоксикарбонил)этинил]циклопропанкарбоксилат.

Как и в примере 10, исходят из 2,5 г (1R цис) 2,2-диметил-3-[(Z) 2-(циклогексилоксикарбонил)этинил]циклопропанкарбоновой кислоты и 2,2 г α-циано-3-фенокси-

бензилового спирта. Производят элюирование смесью гексан-простой этиловый эфир (9-1). Получают 1,883 г целевого продукта. $[\alpha]_D^{20} = +41 \pm 2,6^\circ$ ($c=0,5\%$, CHCl_3).

Спектр ПМР, CDCl_3 , м.д.: 1,26 протоны метилов в положении 2 циклопропана; 1,92-2,05 протон в положении 1 циклопропана; 3,23-3,55 протон в положении 3 циклопропана, 6,3-6,6 протон в положении 1 аллиловой цепи; 5,8-5,99 протон в положении 2 аллиловой цепи; 6,3 протон, который несет тот же углерод, что и СН, 4,8 протон в положении 1 циклогексила.

Исходную кислоту получают также следующим образом.

Стадия А.

трет-Бутил (1R cis) 2,2-диметил-3-[(циклогексилоксикарбонил)этинил]циклопропанкарбоксилат.

Как и в примере 12, исходят из 2 см³ циклогексанола. Получают 3,67 г целевого продукта.

ИК-спектр (CHCl_3), см⁻¹: C=C: сопр. 2225; C=O сложный эфир + сопр. 1729 - 1700; двоен. ди 1392 - 1380; трет-бутил 1370.

Стадия В.

трет-Бутил (1R cis)-2,2-диметил-3-(Z) 2-[(циклогексилоксикарбонил)-этинил]циклопропанкарбоксилат.

Как и в примере 12, исходят из 3,67 г продукта, полученного на стадии А, и получают 3,4 г сырого продукта, используемого в том же виде для следующей стадии.

ИК-спектр (CHCl_3), см⁻¹: C=O: 715, C=C: 1634.

Стадия С.

(1R cis) 2,2-Диметил-3-[(Z) 2-(циклогексилоксикарбонил)-этинил]циклопропанкарбоновая кислота.

Как и в примере 12, исходя из 3,404 г продукта, полученного на стадии В, и используют систему циклогексан-этилацетат-уксусная кислота (70-30-1) для хроматографии. Получают 2,5 г целевого продукта.

ИК-спектр (CHCl_3), см⁻¹: ОН кислота 3610; C=O кислота 1735 и сложный эфир 1707; двоен. ди Me 1380; C=C 1638.

Пример 15. (S) α-Циано-3-феноксibenзил-(1R, cis)-2,2-дime-

тил-3-[(Z) 2-(циклобутилоксикарбонил)этинил]циклопропанкарбоксилат.

Как и на следующей стадии, исходят из 1,8 г (1R, cis) 2,2-диметил-3-[(Z) 2-(циклобутилоксикарбонил)этинил]циклопропанкарбоновой кислоты и 2 г (S) α-Циано-3-феноксibenзилового спирта. Осуществляют две последовательных хроматографии на двуокиси кремния путем элюирования смесью циклогексан-этилацетат (9-1), затем второй смесью н-гексан-простой изопропиловый эфир (8-2). Получают 3 г целевого продукта. $[\alpha]_D^{20} = +45,5 \pm 2^\circ$ ($c=0,6\%$, CHCl_3).

Спектр ПМР, CDCl_3 , м.д.: 1,25-1,26 протоны метилов в положении 2 циклопропана; 3,4 протон в положении 3 циклопропана; 6,5-6,7 протон в положении 1 аллиловой цепи; 5,8-6,0 протон в положении 2 аллиловой цепи, 5,1 протон в положении 1 циклобутила; 6,4 протон, который несет тот же углерод, что и СН.

Исходную кислоту получают следующим образом.

Стадия А.

трет-Бутил (1R cis) 2,2-диметил-3-[(Z) 2-(циклобутилоксикарбонил)этинил]циклопропанкарбоксилат.

Растворяют 4 г трет-бутил (1R cis) 2,2-диметил-3-[(Z) 2-карбокси-этинил]циклопропанкарбоксилата в 20 см³ хлористого метилена, затем добавляют 1,7 см³ циклобутанола, Устанавливают температуру 0-5°C, добавляют 3,45 г дициклогексилкарбодиимида и 28 мг диметиламинопиридина в 20 см³ хлористого метилена. Перемешивают 2 ч при 5°C и 2 ч при комнатной температуре. Удаляют образованную дициклогексилмочевину, фильтрат концентрируют досуха и хроматографируют на двуокиси кремния путем элюирования смесью н-гексан-простой изопропиловый эфир (9-1). Получают 2,3 г ожидаемого продукта.

Спектр ПМР, CDCl_3 , м.д.: 1,23-1,26 протоны метилов в положении 2 циклопропана; 1,77-1,9 протон в положении 1 циклопропана; 2,95-3,28 протон в положении 3 циклопропана; 6,4-6,8 протон в положении 1 аллиловой цепи; 5,6-5,9 протон в положении 2 аллиловой цепи; 5 протон в положении 1 циклобутила.

Стадия В.

(1R *цис*) 2,2-диметил-3-[(Z) 2-(циклобутилоксикарбонил)этинил]циклопропанкарбоновая кислота.

Нагревают с обратным холодильником в течение 15 мин 2,3 г полученного на предыдущей стадии продукта, 25 см³ толуола и 250 мг *n*-толуолсульфокислоты, охлаждают и перемешивают в течение 2 ч при 0-5°C. Фильтруют нерастворимую часть и концентрируют досуха фильтрат, чтобы получить 1,8 г целевого продукта.

ИК-спектр, см⁻¹: OH: кислота 3500; C=O: кислота 1733 + сложный эфир сопр. 1702, двоеен. ди Me 1390 и 1380.

Пример 16 (b) α-Циано-3-феноксibenзил-(1R, *цис*)-2,2-диметил-3-[(Z) 2-(пропаргилоксикарбонил)этинил]циклопропанкарбоксилат.

Как и в примере 15, исходят из 1,59 г продукта, полученного на предыдущей стадии и 1,8 г (5) α-циано-3-феноксibenзилового спирта. После 2 ч реакции фильтруют фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении и производят хроматографию остатка на двуокиси кремния путем элюирования смесью циклогексанэтилацетата (9-1). Получают 2,86 г целевого продукта. $[\alpha]_D^{20} = +44 \pm 1,50^\circ$ (с=1%, CHCl₃).

Спектр ИР^в, CDCl₃, м.д.: 1.23-1.27 протоны метилов в положении 2 циклопропана; 1.93-2.07 протон в положении 1 циклопропана; 3.18-3.5 протон в положении 3 циклопропана; 6.46-6.65 и 6.62-6.82 протон в положении 1 аллиловой цепи; 5.87-6.05 протон в положении 2 аллиловой цепи; 4.72-4.73 протоны в положении 1 пропаргила; 2.47 (т) протон в положении 3 пропаргила; 6.3 протон, который несет тот же углерод, что и CN; 6.92-7.6 протоны ароматического соединения.

Исходную кислоту получают следующим образом.

Стадия А.

трет-Бутил (1R, *цис*) 2,2-диметил-3-[(Z) 2-(пропаргилоксикарбонил)этинил]циклопропанкарбоксилат.

Как и в примере 15, исходят из 3,6 г трет-бутил (1R, *цис*) 2,2-диметил-3-[(Z) 2-карбоксиэтинил]циклопропанкарбоксилата и 1 см³

пропаргилового спирта. Перемешивают в течение 16 ч при 20°C. Фильтруют нерастворимую часть, разбавляют фильтрат хлористым метиленом, промывают 0,1 н. соляной кислотой, затем водой до нейтрального состояния, сушат и концентрируют досуха при пониженном давлении. Поглощают остаток смесью циклогексан-этилацетат (9-1) и перемешивают 1 ч 30 мин при 20°C. Удаляют нерастворимую часть, фильтрат концентрируют досуха и производят хроматографию остатка на двуокиси кремния путем элюирования смесью циклогексан-этилацетат (9-1). Получают 2,1 г целевого продукта.

ИК-спектр (CHCl₃), см⁻¹: C≡C 3300 и 2225; C=O сложный эфир и сопр. 1712; C=C сопр. 1629.

Стадия В.

(1R *цис*) 2,2-Диметил 3-[(Z)-2-пропаргилоксикарбонил)этинил]циклопропанкарбоновая кислота.

В течение 10 минут нагревают с флегмой 2,0 г полученного на предыдущей стадии продукта в растворе 20 см³ безводного толуола с 0,2 г *n*-толуолсульфокислоты, охлаждают и перемешивают в течение 30 мин при 0°C. Фильтруют нерастворимую часть, и фильтрат концентрируют досуха, чтобы получить 1,59 г ожидаемого продукта, используемого в том же виде для следующей стадии.

Пример 17. Исследование летального эффекта соединений примеров 1,4 и 8 на домашних мухах.

Подопытными насекомыми являются домашние мухи, самки в возрасте 4 дня. Работают с применением топического лекарства (1 л ацетонового раствора), нанося его на спинную сторону насекомых при помощи микроманипулятора Арнольда. Используют 50 особей для одной обработки. Осуществляют контроль за смертностью через 24 ч после обработки.

Полученный результат, выраженный в летальной дозе, необходимой для гибели 50% насекомых (LD₅₀, мг/особь) следующий:

Соединение примера	LD ₅₀ мг/особь
1	7,128
4	3,494
8	2,781

Пример 18. Исследование летального эффекта на личинках *Spodoptera littoralis*.

Опыты осуществляют с применением топоческого лекарства (ацетонового раствора), нанося его при помощи манипулятора Арнольда на спинную сторону личинок. Используют 10-15 личинок для одной дозы испытуемого вещества. Используются личинки четвертой личиночной стадии, т.е. после приблизительно 10 дней разведения при 24°C и относительной влажности 65%. После обработки особи помещают в искусственную питательную среду (среда Пуату).

Осуществляют контроль смертности через 48 ч после обработки.

Получен следующий результат:

Соединение примера	LD ₅₀ мг/особь
1	3,602
4	3,260
8	7,920

Пример 19. Исследование активности веществ примеров 1, 4 и 8 на личинках *Epilachna varivestris*.

Опыты осуществляют путем применения топоческого лекарства методом, аналогичным использованному для личинок *Spodoptera*. Используют личинки перед последней личиночной стадией. После обработки личинки питаются растениями фасоли. Осуществляют контроль смертности через 7 ч после обработки.

Получают следующий результат:

Соединение примера	LD ₅₀ мг/особь
-----------------------	---------------------------

1	8,230
4	8,850
8	3,705

Пример 20. Исследование шоковой активности на домашней мухе.

Подопытными насекомыми являются домашние мухи, самки в возрасте 4 дня. Работают путем прямого распыления в камере Kearns и March, используя в качестве растворителя смесь ацетона (5%) и Изопара α (нефтяного растворителя) (количество используемого растворителя 2 мл/с). Используют 50 насекомых за одну обработку. Осуществляют контроль ежесекундно до 10 мин, затем до 15 мин и определяют КТ₅₀ обычными методами.

Получают следующий результат:

Соединение примера	КТ ₅₀ (в мин с 0,25 г/л)
1	1,226
4	3,340
8	4,390

В табл. 1 приведены данные по биологическим испытаниям соединений формулы 1 по отношению к *Musca Domestica*, *Blatella Germanica*, *Spodoptera Littoralis*, *Tetranychus Urtical* в сравнении с (R,S)- α -циано-3-феноксibenзил[(R,S)-2-(4-хлорфенил)-3-метилбутиратом ("феновалерат")-продукт 5.

Соединения общей формулы 1 обладают повышенной акарицидной, инсектицидной и нематоцидной активностью по сравнению с (R,S)- α -циано-3-феноксibenзил[(R,S)-2-(4-хлорфенил)-3-метилбутиратом.

Продукт	<i>Musca Domestica</i> LD ₅₀ не синергизован	<i>Blatella Germanica</i> LD ₅₀	<i>Spodoptera Littoralis</i> LD ₅₀	<i>Tetranychus Urtical</i> cLD ₅₀ , мг/гн
1	2	3	4	5

Продукт примера 1	7,128	0,264	3,602	4791,199
Продукт 5	31,786	1,310	23,055	>5000

1	2	3	4	5
Относительная сила действия	4,459	4,962	6,4006	>1,04358
Продукт примера 4	1,788	0,190	3,260	2,920 700
Продукт 5	31,802	1,301	22,198	>5000
Относительная сила действия	17,786	6,847	6,809	>1,711
Продукт примера 6	1,382	0,250	3,806	>5000
Продукт 5	31,726	1,295	22,983	>5000
Относительная сила действия	22,956	5,180	6,038	-
Продукт примера 8	1,784	0,150	7,924	1640,500
Продукт 5	31,778	1,327	23,119	>5000
Относительная сила действия	17,762	8,846	2,917	3,04785
Продукт примера 10	1,136	0,938	25,936	2268,800
Продукт 5	31,680	1,334	23,086	5000
Относительная сила действия	27,887	1,422	0,890	2,28
Продукт примера 12	1,644	0,735	>100	>5000
Продукт 5	31,693	1,303	23,125	>5000
Относительная сила действия	19,277	1,772	0,231	-
Продукт примера 13	1,722	1,694	72,091	844,440
Продукт 5	31,791	1,310	23,085	>5000

1	2	3	4	5
Относительная сила действия	18,462	0,77	0,320	>5,921
Продукт примера 14	14,074	1,604	>100	>5000
Продукт 5	31,763	1,328	23,094	>5000
Относительная сила действия	2,256	0,827930	0,230	-
Продукт примера 15	0,813	0,080	6,015	825,240
Продукт 5	31,763	1,323	23,103	>5000
Относительная сила действия	39,068	16,537	3,840	>6,058
Продукт примера 16	4,677	0,500	7,778	>5000
Продукт 5	31,795	1,275	23,013	>5000
Относительная сила действия	6,798	2,550	2,918	-

Редактор Н.Егорова Составитель А.Александров
Техред А.Бабинец Корректор Л.Патай

Заказ 541/61 Тираж 379 Подписное

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

Филиал ПИП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4

