



УКРАЇНА

(19) UA (11) 88992 (13) C2  
(51) МПК  
C07D 231/14 (2008.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ КАРБОКСАНИЛІДІВ

1

2

(21) а200808023

(22) 13.11.2006

(24) 10.12.2009

(86) РСТ/ЕР2006/010866, 13.11.2006

(31) 05024969.7

(32) 15.11.2005

(33) ЕР

(46) 10.12.2009, Бюл.№ 23, 2009 р.

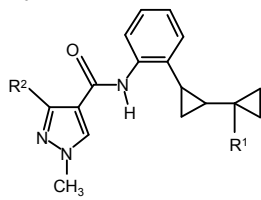
(72) ВАЛЬТЕР ХАРАЛЬД, СН, КОРСІ КАМІЛЛА, СН, ЕРЕНФРОЙНД ЙОЗЕФ, СН, ТОБЛЕР ХАНС, СН

(73) СІНДЖЕНТА ПАРТИСІПЕЙШНС АГ, СН

(56) WO 03074491 A1, 12.09.2003

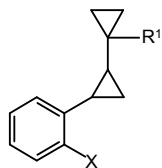
WO 2004039799 A1, 13.05.2004

(57) 1. Спосіб одержання сполуки загальної формули (I)



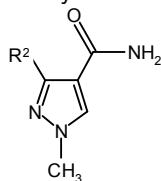
, (I)

в якій радикал  $R^1$  являє собою Н або  $C_{1-4}$ -алкільну групу, і радикал  $R^2$  являє собою дифторметильну або трифторметильну групу, який включає взаємодію сполуки загальної формули (II)



, (II)

в якій радикал  $R^1$  має значення, подане вище, і група X являє собою атом хлору або бром, із сполукою загальної формули (III)



, (III)

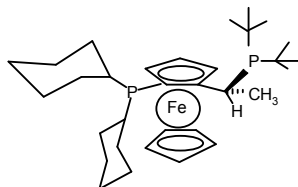
в якій радикал  $R^2$  має значення, подане вище, в присутності основи, паладієвого каталізатора і фероценілдіфосфінового ліганду типу Josiphos, з проведенням реакції в простому ефірному розчиннику при кип'ятінні із зворотним холодильником щонайменше при температурі 100 °С.

2. Спосіб за п. 1, в якому група X являє собою атом хлору.

3. Спосіб за п. 1 або 2, в якому основа являє собою гідроксид або карбонат натрію, калію, цезію, літію, кальцію або барію, фосфати натрію або калію або  $C_1$ - $C_4$ -алкоксид натрію або калію.

4. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, в якому паладієвий каталізатор являє собою дихлорид паладію, ацетат паладію (II), трис(добензиліденацетон)дипаладій або біс(добензиліденацетон)паладій.

5. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, в якому ліганд являє собою (R)-(-)-1-[(S)-2-дициклогексилфосфіно]фероценіл]етил-ди-*трет*-бутилфосфін, що має структурну формулу:



6. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, в якому розчинник являє собою прості діалкілові ефіри діетиленгліколю, які мають загальну формулу:

$$ROCH_2CH_2OCH_2CH_2OR,$$

в якій радикал R являє собою  $C_{1-4}$ -алкільну групу.

7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, в якому розчинник являє собою диметилловий ефір діетиленгліколю.

8. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, в якому реакцію проводять при температурі від 130 до 200 °С.

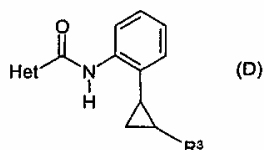
(13) C2

(11) 88992

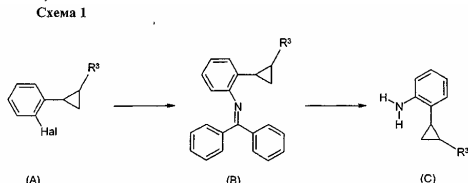
(19) UA

Даний винахід стосується нового способу отримання деяких орто-циклопропілкарбоксанлідів, які застосовні як мікробіоциди і, особливо, як фунгіциди.

Різноманітні орто-циклопропілкарбоксаніліди, способи їх отримання і їх застосування як мікробіоцидів описані в патенті WO 03/074491. У одному способі отримання орто-циклопропіланілін формули (C), показаної нижче в схемі 1, де радикал R<sup>3</sup> може бути, серед інших, заміщеною циклопропільною групою, реагує з хлорангідридом карбонової кислоти формули Het-COCl, де фрагмент Het являє собою, наприклад, заміщену піразолільну групу, з утворенням орто-циклопропілкарбоксаніліду формули (D):



орто-Циклопропіланілін (C) виходить багато-стадійним способом, який завершується двома стадіями, показаними в схемі 1:



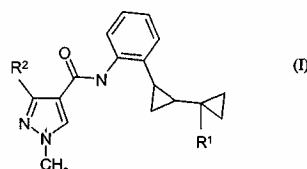
Як видно зі схеми 1, цей спосіб включає перетворення 2-(2-галогенфеніл)-циклопропану формули (A), де група Hal являє собою атом бром або йоду, і радикал R<sup>3</sup>, як згадано вище, являє собою заміщену циклопропілну групу, в орто-циклопропіланілін (C) через імін (B). Імін (B) утворюється по реакції циклопропану (A) з бензофеноніміном протягом декількох годин в розчиннику, такому як бензол або толуол, при кип'ятіння із зворотним холодильником в присутності трет-бутилату натрію, трис(добензилиденацетон)дипаладію (Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>) і рацемічного 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-динафтілу (BINAP), і потім додається (звичайно у вигляді виділеного, але не очищеного продукту) до суміші гідрохлориду гідроксиламіну, ацетату натрію і такого розчинника, як метанол, з утворенням суміші цис-транс-ізомерів аніліну (C).

Цей спосіб отримання орто-циклопропілкарбоксанлідів, виходячи з 2-(2-галогенфеніл)-циклопропану формули (A), дорого коштує і є не цілком прийнятним для крупномасштабного виробництва. Серед інших недоліків, він включає три окремих стадії і вимагає застосування бензофеноніміну, що дорого коштує, і виділення проміжного іміну (B). Крім того, згідно з патентом WO 03/074491, циклопропан (A) повинен бути бром- або йодфенілциклопропаном, але не відповідним, і більш дешевим, але менш реакційноздатним хлорфенілциклопропаном.

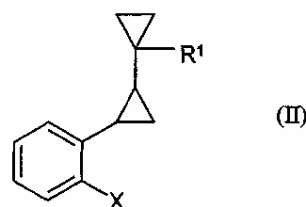
Несподівано було встановлено, що деякі орто-циклопропілкарбоксаніліди можуть бути отримані безпосередньо з 2-(2-бромфеніл)- або 2-(2-

хлорфеніл)циклопропану в одностадійному способі, більш прийнятному і менш дорогому при використанні в промисловому масштабі.

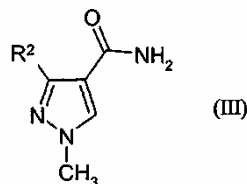
Таким чином, згідно з даним винаходом, представляється спосіб отримання сполуки загальної формули (I):



в якій радикал R<sup>1</sup> являє собою H або C<sub>1-4</sub>-алкілну групу, і радикал R<sup>2</sup> являє собою дифторметильну або трифторметильну групу, який включає взаємодію сполуки загальної формули (II):



в якій радикал R<sup>1</sup> має значення, приведені вище, і група X являє собою атом хлору або бром (переважно хлору), із сполукою загальної формули (III):



в якій радикал R<sup>2</sup> має значення, приведені вище, в присутності основи, паладієвого каталізатора і фероценілдіфосфінового ліганду типу JOSIPHOS, з проведенням реакції в простому ефірі як розчинника при температурі кип'ятіння із зворотним холодильником, що дорівнює щонайменше 100°C.

Термін «алкільна група», згаданий тут, належить до розгалужених і нерозгалужених алкільних груп, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю, і являє собою метильну, етильну, н-пропілну, ізопропілну, н-бутильну, втор-бутильну, ізобутильну або трет-бутильну групу.

Основа, яка використовується в способі за винаходом, переважно являє собою сильну основу, звичайно гідроксид, карбонат або алкоксид лужного металу або лужноземельного металу, або фосфат або бікарбонат лужного металу, або їх суміші. Особливо придатними є гідроксиди або карбонати натрію, калію, цезію, літію, кальцію і барію, фосфати натрію і калію, і C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксиди натрію і калію. Особливий інтерес представляють трет-бутилат калію, трет-бутилат натрію, гідроксид калію, гідроксид натрію, метилат натрію, етилат натрію, карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію і фосфат калію.

Кількість використовуваної основи буде залежати від конкретної вибраної основи, але звичайно складає від 1 до 3, переважно від 1 до 2, і типово від 1,2 до 1,6 моль на моль сполуки (II).

Паладієвий каталізатор, що застосовується в способі згідно з винаходом, являє собою застосовний дихлорид паладію, ацетат паладію (II), трис(добензилиденацетон)дипаладій ( $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ ) або

біс(добензилиденацетон)паладій ( $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ). Ацетат паладію (II) був знайдений особливо зручним для вживання.

Застосовуваний фєроценїлдифосфїновий лїганд являє собою лїганд типу JOSIPHOS. Такї лїганди є в продажї і включають:

(R)-(-)-1-[(S)-2-біс(4-трифторметилфєніл)фосфїно)фєроценїл]етил-ди-трет-бутилфосфїн;

(R)-(-)-1-[(S)-2-(ди(3,5-біс-трифторметилфєніл)фосфїно) фєроце- нїл]етилдїциклогексилфосфїн;

(R)-(-)-1-[(S)-2-(ди(3,5-біс-трифторметилфєніл)фосфїно)фєроценїл]етилди(3,5-диметилфєніл)фосфїн;

(R)-(-)-1-[(S)-2-(дїциклогексилфосфїно)фєроценїл]етилди-трет-бутилфосфїн;

(R)-(-)-1-[(S)-2-(дїциклогексилфосфїно)фєроценїл]етилдїциклогексилфосфїн;

(S)-(+)-1-[(R)-2-(дїциклогексилфосфїно)фєроценїл]етилдїциклогексилфосфїн;

(S)-(+)-1-[(R)-2-(дї- циклогексилфосфїно)фєроценїл]етилдїфєнілфосфїн;

(R)-(-)-1-[(S)-2-(біс(3,5-диметил-4-метоксифєніл)фосфїно) фєроце- нїл]етилдїциклогексилфосфїн;

(S)-(+)-1-[(R)-2-(дїфурилфосфїно)фєроценїл]етилди-3,5-ксилилфосфїн;

(R)-(-)-1-[(S)-2-(дїфєнілфосфїно)фєроценїл]етилди- трет - бутилфосфїн;

(S)-(+)-1-[(R)-2-(дїфєнілфосфїно)фєроценїл]етилди- трет - бутилфосфїн;

(R)-(-)-1-[(S)-2-(дїфєнілфосфїно)фєроценїл]етилдїциклогексилфосфїн;

(R)-(+)-1-[(R)-2-(дїфєнілфосфїно)фєроценїл]етилдїциклогексилфосфїн;

(S)-(+)-1-[(R)-2-(дїфєнілфосфїно)фєроценїл]етилдїциклогексилфосфїн;

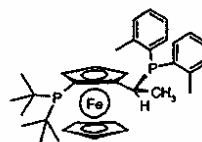
(R)-(-)-1-[(S)-2-(дї- циклогексилфосфїно)фєроценїл]етилдїфєнілфосфїн;

(R)-(-)-1-[(S)-2-(дїфєнілфосфїно)фєроценїл]етилди-(3,5-

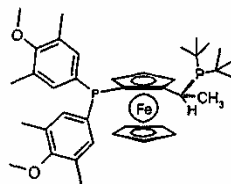
диметилфєніл)фосфїн; і їх рацемїчні сумїші, особ- ливо рацемїчні сумїші 2-(циклогексилфосфїно)фєроценїл]етилди-трет-бутилфосфїну.

Інші лїганди типу JOSIPHOS, які можуть бути використанї, включають:

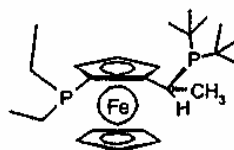
(R)-(-)-1-[(S)-2-(ди-трет-бутилфосфїно)фєроценїл]етил-ди-орто-тоїлфосфїн



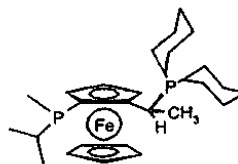
(R)-(-)-1-[(S)-2-(біс(3,5-диметил-4-метоксифєніл)фосфїно)фєроценїл]етил-ди- трет - бутилфосфїн



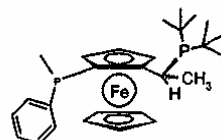
(R)-(-)-1-[(S)-2-(дїетилфосфїно)фєроценїл]етил-ди- трет - бутилфосфїн



(R)-(-)-1-[(S)-2-(P-метил-P-їзопроїлфосфїно)фєроценїл]етил-дїциклогексилфосфїн

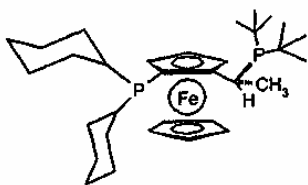


(R)-(-)-1-[(S)-2-(P-метил-P-фєнілфосфїно)фєроценїл]етил-ди-трет-бутилфосфїн



і їх рацемїчні сумїші, особливо рацемїчні сумїші 2-(ди-трет-бутилфосфїно)фєроценїл]етил-ди-орто-тоїлфосфїну.

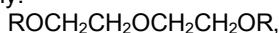
Лїганд типу JOSIPHOS, який був знайдений особливо придатним, являє собою (R)-(-)-1-[(S)-2-(дїциклогексилфосфїно)фєроценїл]етил-ди-трет-бутилфосфїн, який має структурну формулу:



У способі за винаходом паладієвий каталізатор звичайно використовується у відношенні від 0,001 до 10 мольних процентів, переважно від 0,01 до 1, і типово близько 0,02 мольного процента, з розрахунку на сполуку (II).

Ліганд типу JOSIPHOS звичайно застосовується з одним еквівалентом паладієвого каталізатора, або близько цього.

Розчинник, який застосовується для проведення способу, являє собою простий ефірний розчинник, інертний в реакційних умовах способу, що має таку температуру кипіння, що реакційна суміш може бути піддана кип'ятінню із зворотним холодильником при атмосферному тиску при температурі щонайменше 100°C. Такі розчинники включають діалкілові прості ефіри алкілен- і поліалкіленгліколей і, особливо, діалкілові прості ефіри діетиленгліколю, що мають загальну формулу:



в якій радикал R являє собою C<sub>1-4</sub>-алкілну групу. Найбільш прийнятно розчинник являє собою диметиловий ефір діетиленгліколю (диглім), який має температуру кипіння близько 162°C.

Спосіб за винаходом здійснюється при температурі кип'ятіння із зворотним холодильником в киплячому застосовуваному розчиннику, яка повинна бути щонайменше 100°C, звичайно щонайменше 130°C, нормально від 130 до 200°C, і типово від 140 до 180°C.

Спосіб може бути проведений при атмосферному тиску. Реактор, що використовується для способу, продувають азотом перед внесенням реагентів, але це не є обов'язковою вимогою.

2-Хлор- або 2-бромфенілциклопропільна сполука (II), що використовується в способі згідно з винаходом, може існувати у вигляді цис- або транс-ізомеру або суміші обох. Спосіб за винаходом включає використання одного з ізомерів або будь-якої їх суміші в будь-якому співвідношенні, і сполука (I) може бути отримана в формі як одного, так і іншого ізомеру або їх суміші, відповідно.

Кількість аміду піразолкарбонової кислоти (III), що використовується в способі, звичайно складає від 1 до 5 молей, наприклад, від 1 до 1,5 молей, і типово від 1 до 1,2 молей на кожний моль застосовуваної біциклопропільної сполуки (II).

Тривалість реакції, крім всього іншого, буде залежати від масштабу способу і температури, але звичайно займає від 1 до 48 годин, наприклад, від 6 до 24 годин, і типово від 10 до 20 годин.

Спосіб, як правило, проводиться доданням сполук (II) і (III) з основою, каталізатором і лігандом до розчинника у відповідному реакторі. Порядок додання не є критично важливим. Після завершення реакції, наприклад, за допомогою газохроматографічного аналізу зразка реакційної

суміші, сирий продукт може бути виділений шляхом додання етилацетату до реакційної суміші, промивання органічної фази водою, висушування її і відгонки розчинника. Він може бути потім очищений за допомогою стандартної лабораторної техніки, наприклад, колонкової хроматографії.

Продукт (I) є корисним мікробіоцидом, що має особливо хороші фунгіцидні властивості, як описано, наприклад, в патенті WO 2003/074491.

Нижченаведені необмежувальні приклади ілюструють винахід більш детально.

#### ПРИКЛАД 1

Отримання (2-біциклопроп-2-ілфеніл)аміду 3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти з 2-(2-хлорфеніл)біциклопропілу з використанням трет-бутилату натрію як основи

У колбі для сульфонування до диметилового ефіру діетиленгліколю (15 мл) були додані 2-(2-хлорфеніл)біциклопропіл (0,58 г; 0,0028 моля; суміш транс-цис-ізомерів в співвідношенні близько 2:1), амід 3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (0,5 г; 0,003 моля), трет-бутилат натрію (0,38 г; 0,004 моля), ацетат паладію (II) (13мг; 0,057ммоль) і (R)-(-)-1-[(S)-2-дициклогексилфосфіно)фероценіл]етилди- трет-бутилфосфін (31 мг; 0,057 ммоль). Суміш нагрівали і перемішували при кип'ятіння із зворотним холодильником протягом 16 годин. Після охолодження був доданий етилацетат, і органічна фаза була тричі промита водою. Після висушування і відгонки розчинника у вакуумі водоструминного насоса залишився коричневатий залишок. Цей сирий продукт був очищений колонковою хроматографією на силікагелі (елюент : етилацетат/гексан 1:1). Вихід: 0,64 г (2-біциклопроп-2-ілфеніл)аміду 3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (68% від теоретичного) у вигляді твердої речовини коричневого кольору (відношення транс-цис-ізомерів: близько 2,7:1).

#### ПРИКЛАД 2

Отримання (2-біциклопроп-2-ілфеніл)аміду 3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти з 2-(2-бромфеніл)біциклопропілу з використанням трет-бутилату натрію як основи

У колбі для сульфонування до диметилового ефіру діетиленгліколю (15 мл) були додані 2-(2-бромфеніл)біциклопропіл (0,71 г; 0,0028 моля; суміш транс-цис-ізомерів в співвідношенні близько 2:1), амід 3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (0,5 г; 0,003 моля), трет-бутилат натрію (0,38 г; 0,004 моля), ацетат паладію (II) (13мг; 0,057ммоль) і (R)-(-)-1-[(S)-2-дициклогексилфосфіно)фероценіл]етилди- трет-бутилфосфін (31 мг; 0,057 ммоль). Суміш нагрівали і перемішували при температурі її кип'ятіння із зворотним холодильником протягом 16 годин. Після охолодження був доданий етилацетат, і органічна фаза була тричі промита водою. Після висушування і відгонки розчинника у вакуумі водоструминного насоса залишився залишок коричневого кольору. Цей сирий продукт був очищений колонковою хроматографією на силікагелі (елюент : етилацетат/гексан 1:1). Вихід: 0,62 г (2-біциклопроп-2-ілфеніл)аміду 3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (67% від

теоретичного) у вигляді твердої речовини коричневого кольору (відношення транс-цис-ізомерів: близько 2,7:1).

#### ПРИКЛАД 3

Отримання (2-біциклопроп-2-ілфеніл)аміду 3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти з 2-(2-хлорфеніл)біциклопропілу з використанням карбонату цезію як основи

У колбі для сульфонування до дим етилового ефіру діетиленгліколю (15 мл) були додані 2-(2-хлорфеніл)біциклопропіл (0,3 г; 0,0016 моля; суміш транс-цис-ізомерів в співвідношенні близько 2:1), амід 3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (0,37 г; 0,0016 моля), карбонат цезію (0,71 г; 0,0022 моля), ацетат паладію (II) (7 мг; 0,031 ммол) і (R)-(-)-1-[(S)-2-

дициклогексилфосфіно)фероценіл]етилди-трет-бутилфосфін (18 мг; 0,031 ммол). Суміш нагрівали і перемішували при кип'ятіння із зворотним холодильником протягом 16 годин. Після охолодження був доданий етилацетат, і органічна фаза була тричі промита водою. Після висушування і відгонки розчинника у вакуумі водоструминного насоса залишився залишок коричневатого кольору. Цей сирий продукт був очищений колонковою хроматографією на силікагелі (елюент : етилацетат/гексан 1:1). Вихід: 0,27 г (2-біциклопроп-2-ілфеніл)аміду 3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (52% від теоретичного) у вигляді твердої речовини коричневого кольору (відношення транс-цис-ізомерів: близько 2:1).