



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1718722 A3**

(51)5 **C 07 C 33/34**

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГКНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(21) 4613194/04

(22) 09.12.88

(31) 8729107

(32) 14.12.87

(33) GB

(46) 07.03.92, Бюл. № 9

(71) Сандос АГ (CH)

(72) Патрик Джелф Кроули, Кристофер Джон
Урч и Пол Энтони Вортингтон (GB)

(53) 547.568.1.07 (088.8)

(56) Патент GB № 2136423.

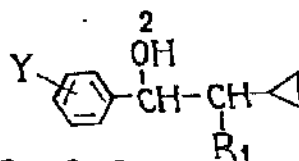
кл. C 07 D 233/60, опублик. 1984.

Perkins M.I. et al The preparation and
rates of deprotonation of sane
cyclopropylcarbonyl ketones

J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1978, p.
1025-1033.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
ЦИКЛОПРОПАНА

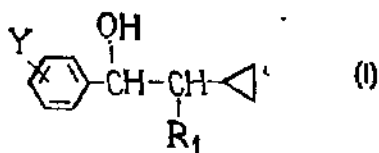
(57) Изобретение относится к алкиларомати-
ческим спиртам, в частности к получению
производных циклопропана ф-лы



где Y-Cl; R₁ - C₁-C₄-алкил которые исполь-
зуют при получении фунгицидов. Цель изо-
бретения - выявление новых
промежуточных соединений. Получение ве-
дут двумя способами. Обработкой 3-C₁ -
C₄-алкил-4-(4-хлорфенил)-бут-1-ен-4-ола со-
единением ф-лы CH₂Z₁Z₂, где Z₁ и Z₂, кото-
рые могут быть одинаковые и
различные, означают галогены, в при-
сутствии металлического цинка 2. Об-
работкой галоидзамещенного
бензальдегида металлоорганическим сое-
динением ф-лы R₁ - CH=CH - CH₂M, где R₁ -
C₁-C₄-алкил; M - металл, с последующим
действием на образующийся ненасыщен-
ный спирт в присутствии металлического
цинка соединением ф-лы CH₂Z₁Z₂, где Z₁ и
Z₂, которые могут быть одинаковые или раз-
личные означают атомы галогена. 2 с. и 1
з.п.ф-лы.

SU 1718722 A3

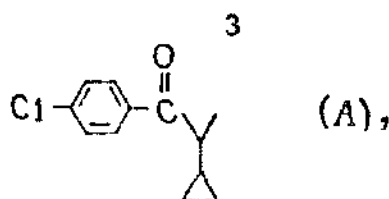
Изобретение относится к способу пол-
учения новых производных циклопропана
формулы



где Y - хлор, R₁ - алкил C₁-C₄.

используемых в качестве промежуточных
соединений в производстве сельскохозяй-
ственных ядохимикатов, в частности в
производстве α-арил-α-циклопропилал-
кил-1Н-азолильных производных этанола,
включая имидазолильные и 1,2,4-триазоль-
ные этанола, которые используются в каче-
стве фунгицидов.

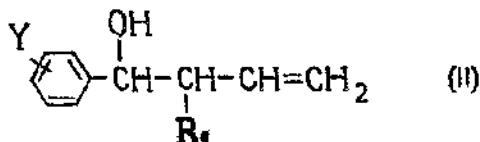
Известен способ получения указанных
фунгицидов, заключающийся в использова-
нии в качестве одного из промежуточных
соединений кетон формулы



который в свою очередь получают в четыре стадии из 4-хлорбензиламина с выходом 39%.

Целью изобретения является получение новых производных циклопропана, используемых в качестве промежуточных соединений для синтеза фунгицидных α -арил- α -циклопропилалкил-1Н-азолильных производных этанола через кетон формулы (A) более простым способом и с более высоким выходом.

Поставленная цель достигается настоящим, основанным на реакции типа Симмонса-Смита способом получения производных циклопропана формулы (I), заключающимся в том, что соединение формулы



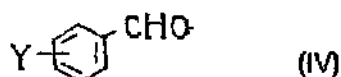
где Y и R₁ имеют указанные значения, обрабатывают в присутствии металлического цинка соединением формулы



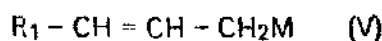
где Z₁ и Z₂ — одинаковые или различные атомы галогенов

Предпочтительно процесс вести в присутствии каталитического количества дигидридо-бис-(2-этоксиметокси)-алюмината натрия.

Поставленная цель достигается также способом получения производных циклопропана формулы (I), заключающимся в том, что соединение формулы



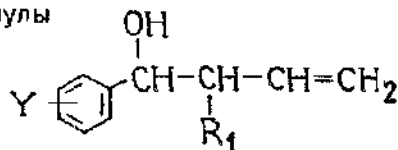
где Y — хлор, обрабатывают металлоорганическим соединением общей формулы



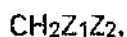
где R₁ — C₁-C₄-алкил;

M — металл,

с получением соединения приведенной формулы



где Y и R₁ имеют указанные значения, которое обрабатывают в присутствии металлического цинка соединением приведенной формулы



где Z₁ и Z₂ — одинаковые или различные атомы галогена.

Пример 1. Получение 1-(4-хлорфенил)-2-циклопропилпропан-1-ола.

Хлористый кротил (154,7 г, 1,71 моль) в сухом тетрагидрофуране (130 мл) прибавляют к магниевой стружке при такой скорости, чтобы обеспечить непрерывное кипение с обратным холодильником. После завершения введения раствора смесь нагревают с обратным холодильником еще 1 ч, а затем охлаждают до 0°C. Затем к реакционной смеси в течение 2 ч прибавляют 4-хлорбензальдегид (120,0 г, 0,854 моль), растворенный в сухом тетрагидрофуране (780 мл). Через еще 1 ч раствор декантируют с избыточного магния в насыщенный водный раствор хлористого аммония и магний промывают диэтиловым эфиром. Для растворения осадка прибавляют 2М соляную кислоту с последующим экстрагированием полученной смеси диэтиловым эфиром. Объединенные экстракты промывают водой, сушат и упаривают в вакууме. После частичной очистки хроматографией (на SiO₂ с использованием смеси гексана — с этилацетатом в качестве элюента) получают 3-метил-4-(4-хлорфенил)-бут-1-ен-4-ол (118,45 г, примерно 64% с чистотой около 90%).

Смесь, состоящую из 3-метил-4-(4-хлорфенил)-бут-1-ен-4-ола (63,68 г, примерно 292 ммоль со степенью чистоты около 90%), дибромметана (45,5 мл, 648 ммоль), цинкового порошка (84,75 г, 1,296 моль) и хлорида меди (I) (12,83 г, 130 ммоль) в сухом диэтиловом эфире (180 мл), кипятят с обратным холодильником в ванне с ультразвуковым воздействием в течение 3,5 ч. Затем смесь фильтруют (через целит) и фильтрат выливают в 2М соляную кислоту. Смесь экстрагируют диэтиловым эфиром, а затем объединенные экстракты промывают последовательно водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и водой, сушат и упаривают в вакууме. После хроматографии (на SiO₂, гексан-этилацетат в качестве элюента в соотношении 100:0-80:20) получают 1-(4-хлорфенил)-2-циклопропилпропан-1-ол (44,72 г, 73%). Коричневая жидкость, температура плавления 35°C, температура кипения 120°C при 0,05 мм рт.ст.

П р и м е р 2. Получение 1-(4-хлорфенил)-2-циклопропилэтанола.

Хлористый аллил (97,88 г, 2,28 моль) в сухом тетрагидрофуране (500 мл) прибавляют к суспензии магниевой стружки (60,08 г, 2,47 моль) в сухом тетрагидрофуране (50 мл) при такой скорости, чтобы обеспечить непрерывное кипение с обратным холодильником. Затем смесь кипятят с обратным холодильником еще один час. Затем прибавляют по каплям 4-хлорбензальдегид (120 г, 854 ммоль), растворенный в сухом тетрагидрофуране (500 мл), и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником еще 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливают в воду со льдом, осторожно подкисляют 1М соляной кислотой и экстрагируют диэтиловым эфиром. Объединенные экстракты промывают солевым раствором, сушат и упаривают в вакууме с выходом неочищенного 4-(4-хлорфенил)бут-1-ен-4-ола (169,4 г с чистотой около 92%, который используют без дополнительной очистки).

Неочищенный 4-(4-хлорфенил)бут-1-ен-4-ол, полученный на предыдущей стадии (85,37 г, примерно 430 ммоль, с чистотой около 92%), цинковый порошок (121,5 г, 1086 ммоль), хлорид меди (I) (18,69 г, 187 ммоль) и дибромметан (163,6 г, 936 ммоль), растворенные в сухом диэтиловом эфире (250 мл), нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч в бане с ультразвуковым воздействием, а затем выливают в 2М соляную кислоту. Полученную смесь экстрагируют диэтиловым эфиром, а экстракт промывают 2М соляной кислотой и солевым раствором. Затем сушат и упаривают в вакууме. После хроматографии (SiO_2 ; гексан-этилацетат 90:10) получают 1-(4-хлорфенил)-2-циклопропилэтанола (37,24 г, 44% из 4-хлорбензальдегида).

П р и м е р 3. Получение 1-(4-хлорфенил)-2-циклопропилпропан-1-ола при использовании в качестве катализатора дигидридо-бис-(2-метоксиэтокси)-алюмината натрия (SDBA).

Готовят суспензию из 48 г (0,74 моль) Zn и 0,5 г (0,005 моль) хлорида меди (I) в 88 г толуола и 44 г диметоксиэтана и выдерживают ее при 85°C. К полученной суспензии прибавляют 1,8 г 70%-ного раствора SDBA в кислоте. Затем к полученной смеси прибавляют 44 г (39,4 при 100% = 0,2 моль) 3-метил-4-(4-хлорфенил)бут-1-ен-4-ола. В течение 1 ч вводят 101 г (0,58 моль) дибромметана при 95°C. После прекращения введения дибромметана к полученной смеси прибавляют хлорид меди (I). Для получения вышеуказанного соединения реакция про-

текает в течение 3 ч при 95°C. Выход продукта составляет 88,1%.

Соединения общей формулы (I) используют в качестве промежуточных соединений в синтезе фунгицидных α -арил- α -циклопропилалкил-1Н-азолильных производных этанола через кетон формулы (A).

Кетон формулы (A) получают из соединения формулы (I) путем его окисления при использовании широкого диапазона окислителей, например трехокси хрома в различных растворителях, хлорхромата пиридия и бихромата пиридиния, или реакцией Моффата (диметилсульфоксид, ангидрид уксусной кислоты и триэтиламин), либо одной из ее вариаций, особенно вариацией по Сверну (диметилсульфоксид, хлористый оксалил и триэтиламин).

Следующие примеры показывают использование новых соединений формулы (I) в качестве промежуточных соединений для синтеза кетона формулы (A) вариацией по Сверну.

П р и м е р 4. Получение 1-(4-хлорфенил)-2-циклопропилпропан-1-она

Оксалилдихлорид (22,2 мл, 255 ммоль) прибавляют к перемешанному раствору, содержащему диметилсульфоксид (35 мл, 489 ммоль) в сухом дихлорметане (950 мл) при -78°C в атмосфере азота. Через 15 мин в реакционный раствор примерно в течение 35 мин вводят 1-(4-хлорфенил)-2-циклопропилпропан-1-ол (44,72 г, 212 ммоль), растворенный в сухом дихлорметане (330 мл). Через 75 мин прибавляют триэтиламин (154 мл, 1105 ммоль) и полученную смесь нагревают до комнатной температуры. Затем вводят гексан и полученную смесь промывают 1М соляной кислотой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и водой, сушат и упаривают в вакууме. После хроматографии (SiO_2 ; гексан-этилацетат 100:0)-(90:10) получают 1-(4-хлорфенил)-2-циклопропилпропан-1-он (38,0 г, 86%).

П р и м е р 5 Получение 1-(4-хлорфенил)-2-циклопропилпропан-1-она.

Дихлорид оксалила (5,5 мл, 63 ммоль) прибавляют по каплям к перемешанному раствору, содержащему диметилсульфоксид (5,5 мл, 78 ммоль) в сухом дихлорметане (150 мл), при -78°C. Через 15 мин к указанной смеси прибавляют 2 1-(4-хлорфенил)-2-циклопропилэтанола (5,00 г, 25,4 ммоль) в сухом дихлорметане (60 мл). Через 1 ч вводят триэтиламин (27,5 мл, 197 ммоль), с последующим нагреванием смеси до комнатной температуры и выливают в воду. Смесь экстрагируют дихлорметаном, экстракты промывают водой, сушат и упаривают в вакууме с выходом сырого

1-(4-хлорфенил)-2-циклопропилэтанола, который используют далее без дополнительной очистки.

Неочищенный 1-(4-хлорфенил)-2-циклопропилэтанон (из предыдущей реакции), растворенный в сухом диметилформамиде (150 мл) прибавляют по каплям к перемешанной суспензии из гидрида натрия, очищенного гексаном (4,57 г 60% дисперсия в масле, 114 ммоль), суспендированной в сухом диметилформамиде (35 мл) в атмосфере азота. Через 1 ч реакционную смесь охлаждают до -30°C , а затем очень медленно прибавляют йодметан (16,2 г 114 ммоль), растворенный в сухом диметилформамиде (35 мл). Затем смесь выливают в воду с последующим ее экстрагированием диэтиловым эфиром. Экстракты промывают солевым раствором, сушат и упаривают в вакууме. После хроматографии (SiO_2 , гексан-этилацетат 95:5) получают 1-(4-хлорфенил)-2-циклопропилпропан-1-он (7,66 г, примерно 70% чистоты, около 28% в расчете на 1-(4-хлорфенил)-2-циклопропилэтанол).

Данные спектрального анализа.

1-(4-Хлорфенил)-2-циклопропилпропан-1-он.

ИК-спектр (пленка), см^{-1} : 3080; 2972; 2935; 1686; 1592; 1584; 1490; 1402; 1221; 1095; 1015; 977 и 844.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 270 МГц): 7,86 (2H, м); 7,43 (2H, м); 2,74 (1H, кв, $J = 8,7$ и $6,9$ Гц); 1,28 (3H, д, $J = 6,69$ Гц); 1,01 (1H, м); 0,54 (2H, м) и 0,18 (2H, м).

м/о: 208 (15%); 141 (37); 139 (100); 111 (21); 75 (11); 69 (37) и 41 (16).

3-Метил-4-(4-хлорфенил)-бут-1-ен-4-ол.

ИК-спектр (пленка), см^{-1} : 3430 (шир.); 3083; 2980; 2883; 1642; 1600; 1496; 1416; 1098; 1020; 924 и 828.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 270 МГц): 7,40–7,15 (4H, м); 5,76 (1H, м); 5,13 (2H, м); 4,61 и 4,13 (1H, 2 х д, $J = 5,4$ и $6,9$ Гц); 2,55 и 2,42 (1H, кв и п, $J = 6,9$ и $5,4$ Гц и $6,9$ Гц); 2,16 и 1,94 (1H, 2 х шир.с) и 0,98 и 0,87 (3H, 2 х д, $J = 6,9$ и $6,9$ Гц).

м/о (химическая ионизация, аммиак): 213 (4%, $\text{M} + \text{NH}_3$) и 96 (100%, M^+)

4-(4-Хлорфенил)бут-1-ен-4-ол.

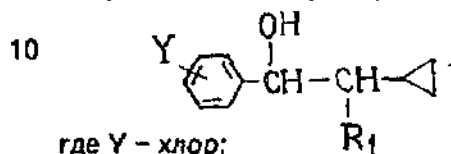
^1H ЯМР (CDCl_3 , 270 МГц): 7,27 (4H, м); 5,76 (1H, ддт, $J = 15,4$, $12,3$ и $6,9$ Гц); 5,12 (1H, дд, $J = 15,4$ и 2 Гц); 5,11 (1H, дд, $J = 12,3$ и 2 Гц); 4,67 (1H, т, $J = 6,9$ Гц); 2,89 (1H, шир.с) и 2,45 (2H, т, $J = 6,9$ Гц).

Таким образом, при использовании соединения формулы (I) в качестве промежуточного соединения для синтеза фунгицидов кетон формулы (A) (который затем превращают в фунгицид) получают ис-

ходя из 4-хлорбензальдегида в три стадии с выходом 48–50%, тогда как в известном способе кетон формулы (A) получают исходя из 4-хлорбензиламида в 4 стадии с выходом 39%.

Формула изобретения

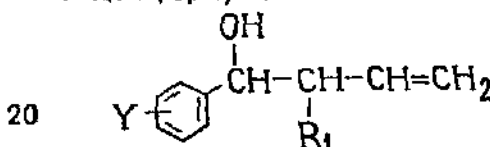
1. Способ получения производных циклопропана общей формулы



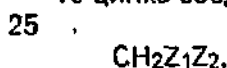
где Y – хлор;

R_1 – C_1 – C_4 -алкил.

15 отличающийся тем, что соединение общей формулы



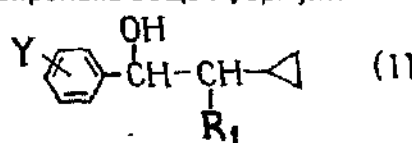
где Y и R_1 имеют указанные значения, обрабатывают в присутствии металлического цинка соединением общей формулы



где Z_1 и Z_2 , одинаковые или различные, галогены.

30 2. Способ по п.1, отличающийся тем, что процесс ведут в присутствии каталитического количества дигидридо-бис-(2-этоксид-метокси) алюмината натрия.

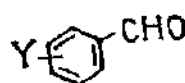
35 3. Способ получения производных циклопропана общей формулы



где Y – хлор;

R_1 – C_1 – C_4 -алкил.

45 отличающийся тем, что соединение общей формулы



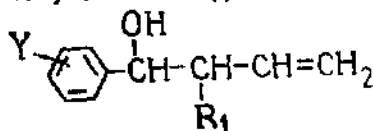
50 где Y – хлор, обрабатывают металлоорганическим соединением общей формулы

$\text{R}_1 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_2\text{M}$,

где R_1 – C_1 – C_4 -алкил.

55 M – металл,

с получением соединения общей формулы



где Y и R₁ имеют указанные значения,
которое обрабатывают в присутствии ме-
таллического цинка соединением формулы

$\text{CH}_2\text{Z}_1\text{Z}_2$,
где Z₁ и Z₂ — одинаковые или различные
галогены

Редактор Н. Лазаренко Составитель Н. Капитанова
Техред М. Моргентал Корректор С. Черни

Заказ 892 Тираж Подписное
ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101

