



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ  
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ  
ПРИ ГКНТ СССР

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

1

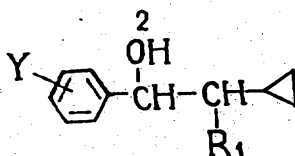
- (21) 4613194/04
- (22) 09.12.88
- (31) 8729107
- (32) 14.12.87
- (33) GB
- (46) 07.03.92. Бюл. № 9
- (71) Сандос АГ (СН)
- (72) Патрик Джелф Кроули, Кристофер Джон Урч и Пол Энтони Вортингтон (GB)
- (53) 547.568.1.07 (088.8)
- (56) Патент GB № 2136423, кл. C 07 D 233/60, опублик. 1984.

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

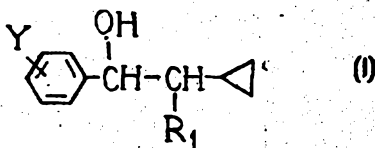
(57) Изобретение относится к алкилароматическим спиртам, в частности к получению производных циклопропана ф-лы



где Y-Cl; R<sub>1</sub> - C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил которые используют при получении фунгицидов. Цель изобретения - выявление новых промежуточных соединений. Получение ведут двумя способами. Обработкой 3-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил-4-(4-хлорфенил)-бут-1-ен-4-ола соединением ф-лы CH<sub>2</sub>Z<sub>1</sub>Z<sub>2</sub>, где Z<sub>1</sub> и Z<sub>2</sub>, которые могут быть одинаковые и различные, означают галогены, в присутствии металлического цинка 2. Обработкой галоидзамещенного бензальдегида металлоорганическим соединением ф-лы R<sub>1</sub> - CH=CH - CH<sub>2</sub>M, где R<sub>1</sub> - C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил; M - металл, с последующим действием на образующийся ненасыщенный спирт в присутствии металлического цинка соединением ф-лы CH<sub>2</sub>Z<sub>1</sub>Z<sub>2</sub>, где Z<sub>1</sub> и Z<sub>2</sub>, которые могут быть одинаковые или различные означают атомы галогена. 2 с. и 1 з.п.ф-лы.

(19) SU (11) 1718722 A3

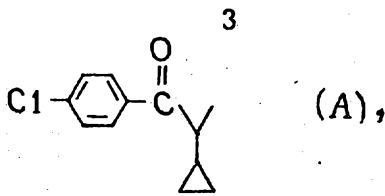
Изобретение относится к способу получения новых производных циклопропана формулы



где Y - хлор, R<sub>1</sub> - алкил C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

используемых в качестве промежуточных соединений в производстве сельскохозяйственных ядохимикатов, в частности в производстве α-арил-α-циклопропилалкил-1Н-азолильных производных этанола, включая имидазолильные и 1,2,4-триазольные этанола, которые используются в качестве фунгицидов.

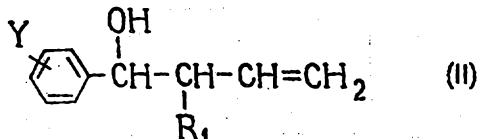
Известен способ получения указанных фунгицидов, заключающийся в использовании в качестве одного из промежуточных соединений кетон формулы



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  $\alpha$ -арил- $\alpha$ -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



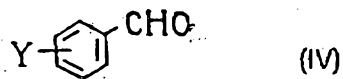
где Y и R<sub>1</sub> имеют указанные значения, обрабатывают в присутствии металлического цинка соединением формулы



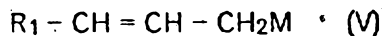
где Z<sub>1</sub> и Z<sub>2</sub> – одинаковые или различные атомы галогенов.

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

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



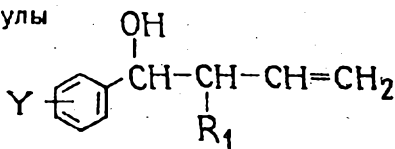
где Y – хлор, обрабатывают металлоорганическим соединением общей формулы



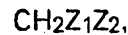
где R<sub>1</sub> – C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил;

M – металл,

с получением соединения приведенной формулы



где Y и R<sub>1</sub> имеют указанные значения, которое обрабатывают в присутствии металлического цинка соединением приведенной формулы



где Z<sub>1</sub> и Z<sub>2</sub> – 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 SiO<sub>2</sub> 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 водной, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и водой, сушат и упаривают в вакууме. После хроматографии (на SiO<sub>2</sub>, 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.

**Пример 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 (600 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 соевым 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 моль), 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 соевым раствором. Затем сушат и упаривают в вакууме. После хроматографии (SiO<sub>2</sub>): гексан-этилацетат 90:10) получают 1-(4-хлорфенил)-2-циклопропилэтанола (37,24 г, 44% из 4-хлорбензальдегида).

**Пример 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 вышеназванного 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  $\alpha$ -арил- $\alpha$ -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 трехоксида 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.

**Пример 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<sub>2</sub>: гексан-этилацетат (100:0)-(90-10) получают 1-(4-хлорфенил)-2-циклопропилпропан-1-он (38,0 г, 86%).

**Пример 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  $-30^{\circ}\text{C}$ , 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 соевым раствором, сушат и упаривают в вакууме. После хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , 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),  $\text{cm}^{-1}$ : 3080; 2972; 2935; 1686; 1592; 1584; 1490; 1402; 1221; 1095; 1015; 977 и 844.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 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),  $\text{cm}^{-1}$ : 3430 (шир.); 3083; 2980; 2883; 1642; 1600; 1496; 1416; 1098; 1020; 924 и 828.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 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 196 (100%,  $\text{M}^+$ ).

4-(4-Хлорфенил)бут-1-ен-4-ол.

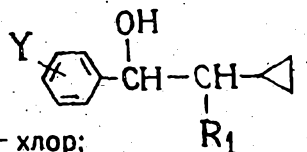
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 270 МГц): 7,27 (4H, м); 5,76 (1H, ддт,  $J = 15,4, 12,3$  и  $6,9$  Гц); 5,12 (1H, дд,  $J = 15,4$  и  $2$  Гц); 5,11 (1H, дд,  $J = 12,3$  и  $2$  Гц); 4,67 (1H, т,  $J = 6,9$  Гц); 2,89 (1H, шир.с) и 2,45 (2H, т,  $J = 6,9$  Гц).

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%.

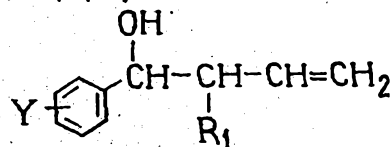
Формула изобретения

1. Способ получения производных циклопропана общей формулы

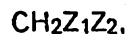


где Y – хлор;  
 $\text{R}_1$  –  $\text{C}_1$ – $\text{C}_4$ -алкил.

отличающийся тем, что соединение общей формулы



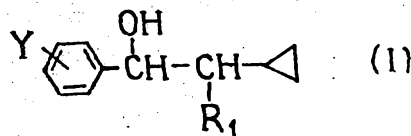
где Y и  $\text{R}_1$  имеют указанные значения, обрабатывают в присутствии металлического цинка соединением общей формулы



где  $\text{Z}_1$  и  $\text{Z}_2$ , одинаковые или различные, галогены.

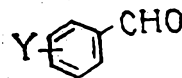
2. Способ по п.1, отличающийся тем, что процесс ведут в присутствии каталитического количества дигидридо-бис-(2-этоксид-метокси) алюмината натрия.

3. Способ получения производных циклопропана общей формулы

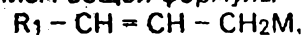


где Y – хлор;  
 $\text{R}_1$  –  $\text{C}_1$ – $\text{C}_4$ -алкил.

отличающийся тем, что соединение общей формулы



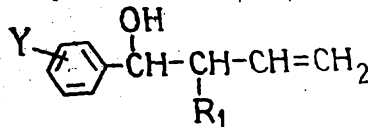
50 где Y – хлор, обрабатывают металлорганическим соединением общей формулы



где  $\text{R}_1$  –  $\text{C}_1$ – $\text{C}_4$ -алкил;

55 M – металл,

с получением соединения общей формулы



где Y и R<sub>1</sub> имеют указанные значения,  
которое обрабатывают в присутствии ме-  
таллического цинка соединением формулы

$CH_2Z_1Z_2$ ,  
где Z<sub>1</sub> и Z<sub>2</sub> — 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