

(19) **KG** (11) **164** (13) **C1**(51)⁶ **C07C 25/24, 17/00**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к предварительному патенту Кыргызской Республики

(21) 940261.1

(22) 31.10.1994

(31) Р 3923674.9; Р 3936823.8

(32) 18.07.1989; 04.11.1989

(33) DE

(46) 01.04.1997, Бюл. №4, 1997

(71)(73) БАСФ АГ (DE)

(72) Райнер Кобер, Райнер Сееле, Хайнц Исак, Эккард Хикманн, Норберт Гетц, Томас Цирке (DE)

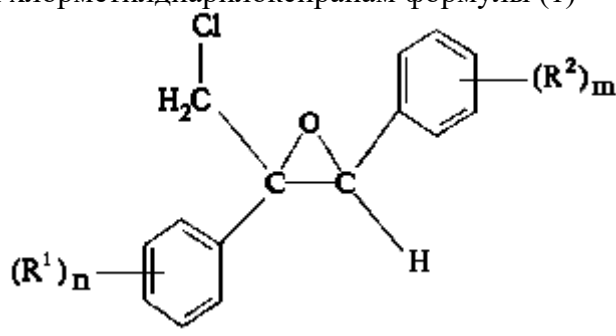
(56) DE №3218129, кл. C07D 405/06, 1983;

DE №3218130, кл. C07D 405/06, 1983;

EP №0196038, кл. C07D 405/06, 1986

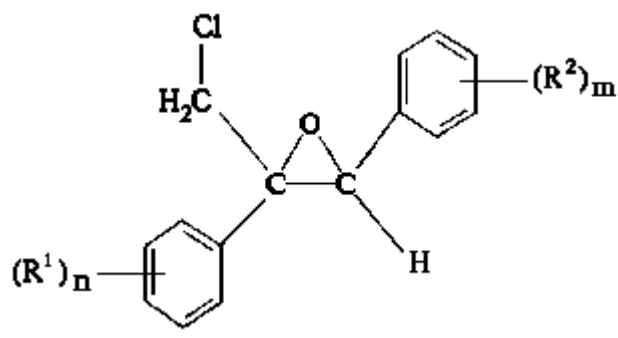
(54) **Хлорметилдиарилоксираны**

(57) Изобретение относится к фармацевтической промышленности, преимущественно к производству фармакологических, фунгицидных и противогрибковых действующих начал, а именно к хлорметилдиарилоксиранам формулы (1)



где R^1 и R^2 независимо друг от друга обозначают водород, галоген, алкил, алкокси, галогеналкокси или незамещенный, либо замещенный ароматический остаток, n и m обозначают 1, 2 или 3. 1 з.п. ф-лы, 3 табл., 11 пр.

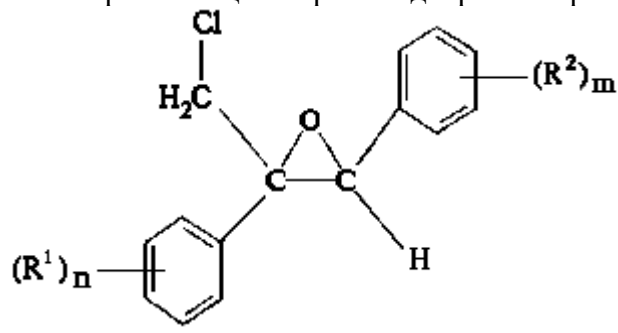
Настоящее изобретение относится к хлорметилдиарилоксиранам формулы 1



где R^1 и R^2 независимо друг от друга обозначают водород, галоген, алкил, алкокси, галогеналкокси или незамещенный, либо замещенный ароматический остаток, n и m обозначают 1, 2 или 3.

Задача изобретения - поиск новых промежуточных продуктов для успешного использования при получении азилиметилоксиранов.

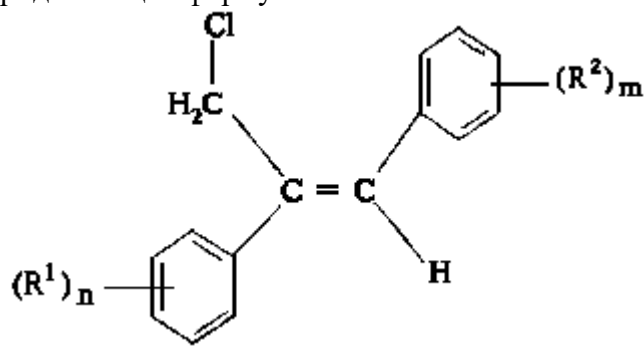
Задача решается при помощи хлорметилдиарилоксиранов формулы 1.



где R^1 и R^2 независимо друг от друга обозначают водород, галоген, алкил, алкокси, галогеналкокси или незамещенный, либо замещенный ароматический остаток, n и m обозначают 1, 2 или 3. Хлорметилдиарилоксираны, отвечающие общей формуле (1) могут быть получены следующими способами, отличающимися высокими общими выходами и меньшими количествами стадий реакций, чем способы, описанные в патентах DE-A 32 18 129 и 32 18 130.

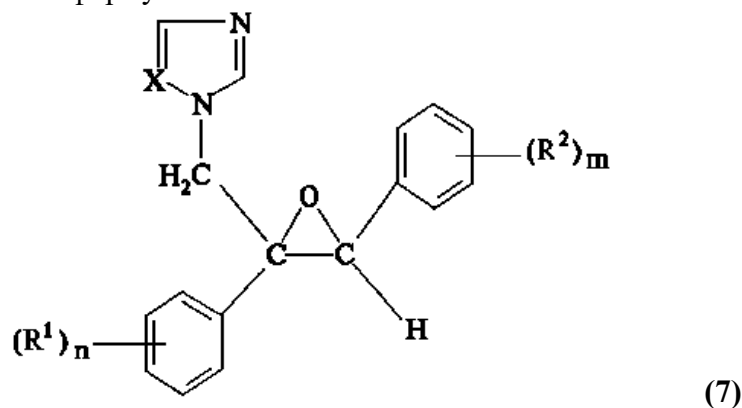
Согласно уровню техники арилзамещенные спирты в кислых условиях реакции, например, с применением серной кислоты в органической фазе можно перевести в соответствующие арилзамещенные олефины или стиролы (см. например, Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4-е изд., т. 5/1b Alkene, Cycloalkene, Arylalkene. изд-во Georg Thieme Verlag, г. Штутгарт, 1972 г., стр. 62 и сл. в частности стр. 70 и 71; Tetrahedron, т. 26. стр. 4277 и сл. /1970 г.

Известно также, что подобного рода реакции можно осуществить с использованием акцепторов воды, например, ацетангидрида. Однако для осуществления этих реакций отщепления обычно требуются высокие температуры, в таких условиях реакции получают только недостаточное соотношение Е- и Z-изомеров относительно расположения арила по отношению к арилу. Найден способ стереоизбирательного получения Z-1,2-диарилаллилхлоридов общей формулы 3

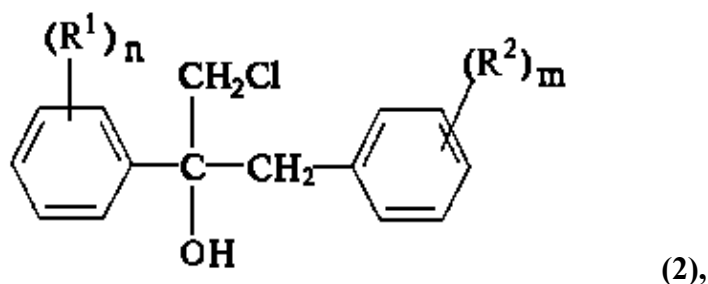


Поэтому задача настоящего изобретения заключалась в предоставлении

азолилметилоксиранов формулы 7.



где остатки R^1 и R^2 независимо друг от друга означают водород, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси или незамещенный или замещенный ароматический остаток, n и m означают 1, 2 или 3, а X означает CH или N , и тем самым при применении выгодных промежуточных продуктов разработать способ получения фунгицидных азолилметилоксиранов 7, отличающийся высоким общим выходом и меньшим числом стадий реакций, чем у способов, описанных в патентах: DE-A 32 18 129 и 32 18 130. Где остатки R^1 и R^2 независимо друг от друга означают водород, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, галоген-алкокси или незамещенный или замещенный ароматический остаток, а n и m означают 1, 2 или 3, отличающийся тем, что хлоргидрины формулы 2



где остатки имеют вышеуказанное значение, дегидратируют в инертном растворителе, представляющем собой простой эфир или сложный эфир карбоновой кислоты, в присутствии ангидрида карбоновой кислоты или органической или неорганической кислоты при температурах до $50^\circ C$.

Согласно этому способу обеспечена высокая стереоизбирательность получения 1,2-диариаллилхлоридов с Z -конфигурацией. Как правило, в частности, при осуществлении предпочтительных вариантов выполнения предлагаемого способа соотношение $Z:E$ составляет 8:1 - 15:1. Неожиданно высока и региоселективность, с которой протекает удаление воды, потому что можно было ожидать, что в качестве побочной реакции в усиленной мере будет протекать реакция отщепления воды в сторону хлорметильной боковой цепи с образованием хлорвинилдиарильных соединений. Далее, удастся подавить такие ожидаемые конкурирующие реакции, как реакция замещения воды вместо ее удаления. Ожидаемое ацилирование спиртовой группы тоже фактически отсутствует.

Хлоргидрины общей формулы 2 общеизвестны и могут быть получены, например, согласно патентам DE-A 28 51 086, EP-A 47594 или EP-A 15757 с хорошими выходами реакцией присоединения бензильных соединений Гриньяра 4 к ω -хлорацетофенонам 6, согласно следующей схеме реакции:

(6)

(4)

Что касается способа получения Z-аллил-хлоридов целесообразно провести реакцию дегидратации одноступенчатым способом, т.е. получить сначала хлоргидрин в простом диэтиловом эфире и добавить к полученному диэтилэфирному раствору неорганическую кислоту, например, конц. серную, и ангидрид карбоновой кислоты при температуре ок. $-10 - 0^{\circ}\text{C}$.

Кроме того, хлоргидрин можно получить не только в виде водного раствора в результате вышеописанного синтеза, но и путем его выделения из предшествующей его стадии, т. е. из алкоксилата магния в результате добавления эквимольных количеств кислоты, например, серной, с последующей дегидратацией.

Целесообразно постепенное добавление ангидрида карбоновой кислоты, причем процесс О-ацилирования хлоргидрина в значительной мере удастся подавить в пользу процесса дегидратации.

Реакцию дегидратации хлоргидринов 2 осуществляют в простом или сложном эфире в качестве растворителя. В случае использования нециклических простых эфиров предпочтение следует отдать эфирам с числом атомов кислорода не менее 2, например, эфирам гликолей и низкомолекулярных алифатических спиртов, например, этиленгликольдиметилловому или – диэтиловому эфиру. Особенно выгодными оказались циклические простые эфиры, например, ТГФ и, в частности диоксан. Для улучшения сольволиза при низких температурах, например, ниже ок. 10°C можно добавить незначительные количества апротонных растворителей, например, этилацетата, галоген-углеводородов, таких как метиленхлорид или ТГФ, например, к диоксану в качестве растворителя.

Особенно подходящими для данного способа сложными эфирами оказались эфиры низкомолекулярных алифатических карбоновых кислот, в частности, монокарбоновых, с низкомолекулярными алифатическими спиртами, причем понятие низкомолекулярных спиртов включает спирты с числом атомов С от одного до шести. В качестве примеров эфиров можно назвать этиловый эфир уксусной кислоты, этиловый эфир муравьиной кислоты, метиловый эфир пропионовой кислоты, метиловый эфир масляной кислоты, метиловый или этиловый эфир изомаляной кислоты, причем предпочтение отдается этилацетату.

Количества растворителей не играют решающей роли и колеблются в широких пределах. Они обычно составляют ок. 1 - 50 вес. %, в частности 2.5 - 10 вес. %, считая на хлоргидрин 2. Более высокие количества растворителей вполне возможны. Для дегидратации можно также использовать смеси растворителей, причем соотношение компонентов может колебаться в широких пределах - от ок. 10:1 до 1:10. В целях достижения высоких выходов за единицу времени и высоких долей Z-изомеров рекомендуется прибавить добавки в количествах 5 - 20 вес. %, считая на диоксан.

В качестве акцептора воды к реакционной массе добавляют ангидрид карбоновой кислоты. В частности применяются такие ангидриды алифатических низкомолекулярных монокарбоновых кислот, как ацетангидрид, ангидриды пропионовой, масляной и

изомасляной кислот. Но можно также использовать и ангидриды алифатических или ароматических дикарбоновых кислот, например, малоновой, малеиновой, янтарной или фталевой кислот.

В реакции дегидратации, как правило, используются 0.5 - 3, в частности 1 - 2 мольных эквивалента ангидрида, считая на хлоргидрин 2. Возможно также применение больших количеств, но они не дают каких-либо дополнительных выгод.

Особенно выгодные результаты достигаются комбинацией диоксана и/или ТГФ в качестве растворителя и ацетангидрида и серной кислоты или в случае применения этилового эфира уксусной кислоты в качестве растворителя в комбинации с ангидридом изомасляной кислоты и серной кислотой.

Дегидратация осуществляется в кислых реакционных условиях, для создания которых применяются обычные кислоты, например, такие органические сульфокислоты, как трифторметансульфоновая, метансульфоновая, пара-толуолсульфоновая или нафталинсульфоновая, и в частности такие концентрированные минеральные кислоты, как хлорная, фосфорная и в частности серная с концентрацией 30 - 99.9 %, предпочтительно 50 - 99 % или олеум. В случае применения кислот с большим содержанием воды обычно применяется большее количество ангидрида карбоновой кислоты.

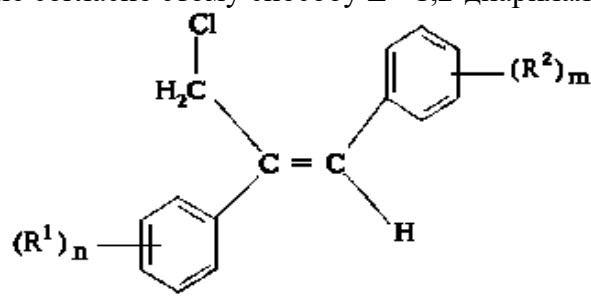
Кислота применяется в каталитическом, стехиометрическом или избыточном количестве, считая на соединение 2. Предпочитаются количества ок. 0.01 - 4 мольных эквивалента, считая на соединение 2. В случае применения олеума целесообразно использовать меньшие количества - 0.05 - 1 мольный эквивалент, считая на соединение 2.

Выгодный вариант выполнения предлагаемого изобретения заключается в том, что в качестве акцептора воды вместо ангидрида карбоновой кислоты применяют кетен как таковой или в сочетании, считая на соединение 2, со стехиометрическими или каталитическими количествами алифатической карбоновой кислоты. В этом случае целесообразно поместить в реактор карбоновую кислоту, например, одну из вышеприведенных низкомолекулярных алифатических, и добавить в реакционную массу газообразный кетен или же в растворенный в растворителе хлоргидрин 2 добавляют кетен в газообразном виде без добавки карбоновой кислоты. Количество добавляемого кетена соответствует вышеуказанным количествам ангидрида карбоновой кислоты.

Для достижения высоких долей Z-изомеров рекомендуется провести дегидратацию при минимальных температурах, т.е. при температурах до ок. 50°C, предпочтительно -25 - +40°C, в частности -25 - +30°C.

Как правило, дегидратацию осуществляют под обычным давлением. Осуществление реакции под повышенным или пониженным давлением тоже возможно и повышение давления в некоторых случаях может привести к увеличению выхода за единицу времени.

Получаемые согласно этому способу Z - 1,2-диарилаллилхлориды формулы 3



(3),

где остатки R¹ и R² независимо друг от друга означают водород, галоген, алкил C₁₋₇ галогеналкил C₁₋₅, алкокси C₁₋₅, галогеналкокси C₁₋₅, или незамещенный или замещенный одним - тремя остатками, указанными для радикалов R¹ и R², ароматический остаток и n - 1,2 или 3, являются предметом параллельной заявки (заявка № 5011959/04 SU, выделенная, как и настоящая заявка из заявки № 4830460/04 SU от 17.07.90 г.). В формуле 3 показатели n и m предпочтительно означают:

1. Заместители R^1 и R^2 в этой формуле независимо друг от друга означают в частности водород; галоген, например, фтор, хлор, бром, йод, предпочтительно хлор и фтор; разветвленный или неразветвленный алкил C_{1-7} , например, метил, этил, пропил, 1-метилэтил, бутил, 1-метилпропил, 2-метилпропил, 1,1-диметилэтил, пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, гексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1-этилбутил, 2-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-1-метилпропил, 1-этил-2-метилпропил; галогеналкил C_{1-6} , например, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлордифторметил, дихлорфторметил, трихлорметил, 1-фторэтил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил 2-хлор-2, 2-дифторэтил, 2,2-дихлор-2-фторэтил 2,2,2-трихлорэтил, пентафторэтил, предпочтительно трифторметил; алкокси C_{1-5} , например, метокси, этокси, пропокси, 1-метилэтокси, бутокси, 1-метилпропокси, 2-метилпропокси, 1,1-диметилэтокси, предпочтительно метокси, этокси и пропокси; галогеналкокси C_{1-5} , например, дифторметокси, трифторметокси, хлордифторметокси, дихлорфторметокси, 1-фторэтокси, 2-фторэтокси, 2,2-дифторэтокси, 1,1,2,2-тетрафторэтокси, 2,2,2-трифторэтокси, 2-хлор-1,1,2-трифторэтокси, пентафторэтокси, предпочтительно трифторметокси; ароматический остаток, например, фенил, который незамещен или одно-, двух- или трехкратно замещен остатком R_3 , имеющим предпочтительное значение, указанное для R^1 или R^2 , т.е. который означает водород, галоген, разветвленный или неразветвленный алкил C_{1-7} , галогеналкил C_{1-6} , алкокси C_{1-5} или галогеналкокси C_{1-5} .

Предпочитаются остатки R^1 -2-F и R^2 -2-Cl.

По сравнению с известными из патента DE-A 32 18 129 Z-1,2-диарил-аллилбромиды Z-1,2-диарил-аллилхлориды общей формулы 3 обладают неожиданными преимуществами. Помимо очень простого их эпоксидирования до диарилоксиранов общей формулы 1 следует назвать еще то преимущество, что благодаря стереоизбирательности эпоксидирования получают не смеси изомеров оксиранов, что имеет место, когда исходным материалом являются известные Z-1,2-диарилаллилбромиды, а оксираны, у которых арилы имеют трансoidalное расположение.

Могут наличествовать, например, указанные в таблице 1 типы замещения.

Определение соотношения изомеров Z:E в диарилаллилхлоридах-3 проводится известным образом, например, ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографией), газовой хроматографией или методами ^1H -ЯМР-спектроскопии с применением чистых Z- и E-изомеров для сравнения и стандартизации соответствующих соотношений изомерных компонентов смеси.

Получение фунгицидных действующих начал 5 и 7 на основе исходных материалов - диарилаллилхлоридов 3 и хлоргидринов 2 изображено в приведенной схеме реакций.

Последовательность реакций согласно синтезу б) можно осуществить известным образом, например, по методу, принцип которого описан в патенте DE-A 38 18 129. Реакция замещения хлорного атома азольной или имидазольной группой в соединении 1 обычно осуществляется в инертном растворителе, например, диметилформамиде или N-метилпирролидоне в присутствии неорганического или органического основания, такого как гидроокись натрия или калий, карбоната натрия или калия, дициклогексиламина, диметилдициклогексиламина.

Промежуточные продукты 1 являются новыми соединениями. Предпочтительные остатки R^1 и R^2 , а также показатели n и m имеют значение, аналогичное определениям, изложенным в связи с описанием соединения 3. Например, могут наличествовать приведенные в таблице 2 типа замещения.

В случае синтеза а) первая стадия, т.е. стадия замещения соответствует последующей стадии синтеза б). Целесообразно осуществить процесс дегидратации и

последующий процесс замещения одностадийным способом без выделения и очистки промежуточного продукта 2.

В целях эпоксидирования соединений 5 целесообразно использовать высокий избыток надмалеиновой кислоты, которую получают *in situ* путем взаимодействия 5 - 30, в частности 5 - 10 мольных эквивалентов ангидрида малеиновой кислоты, считая на соединение 5, с раствором перекиси водорода в количествах ниже стехиометрических, считая на ангидрид малеиновой кислоты. Обычно используют мольное соотношение ангидрида с перекисью водорода 1.5 - 10, в частности 2 - 4. Предпочтительно используют 30 - 50 %-ный водный раствор перекиси водорода.

Температура реакции для процесса эпоксидирования 0 - 100°C, в частности 20 - 80°C.

Эпоксидирование осуществляют в присутствии апротонного полярного растворителя. В качестве таких растворителей можно использовать, например, такие галогенуглеводороды, как дихлорметан, дихлорэтан, хлорбензол или хлортолуол, или такие ароматические углеводороды, как бензол, толуол или ксилол. Количество растворителя не имеет решающего значения. Оно обычно составляет 5 - 50, в частности 10 - 20 вес. %, считая на олефин.

Согласно этому методу эпоксидирования можно получить намного более высокие выходы азолилметилоксиранов 7, чем по способу, описанному в патенте DE-A 32 18 129.

Отдельные стадии синтеза описаны в последующих примерах.

Пример 1.

Получение исходных веществ 2.

1-хлор-2-(4-хлорфенил)-3-(2-хлорфенил) пропан-2-ол.

К 9.7 г (0.0404 моля) магниевой стружки в 20 мл абс. диэтилового эфира при 24 - 36°C в течение 5 мин добавляют 5.0 г (0.031 моля) 2-хлорбензилхлорида. После того, как начнется реакция, по каплям добавляют раствор 200 мл абс. диэтилового эфира и 50.2 г (0.31 моля) 2-хлорбензилхлорида. Затем продолжают нагревать массу при температуре дефлегмации в течение еще 10 мин. В атмосфере азота декантируют избыточный магний. Полученный в результате раствор Гриньяра помещают в реактор при 0°C. Затем к нему по каплям добавляют 55.7 г (0.3 моля) пара-хлор- ω -хлорацетофенона, растворенного в 350 мл толуола, и продолжают перемешивать массу при 0 °C в течение еще 1.5 ч. При температуре ок. 2 - 6°C реакционную массу по каплям добавляют в 1.5 л конц. раствора хлористого аммония. После экстрагирования метил-трет, бутиловым эфиром с последующей обычной переработкой получают 92.9 г (выход 99 %, степень чистоты по данным ВЭЖХ - 68.2 1-хлор-2-(4-хлорфенил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ол в виде сырого масла, которое подвергается как таковое последующей реакции. Для определения продукта проводили перекристаллизацию из n-гексана. Температура плавления 64 - 69°C.

Примеры 2 - 5 и сравнительные примеры I - IV.

Дегидратация хлоргидринов 2.

Z-3-хлор-2-(4-хлорфенил)-1-(2-хлорфенил) пропен.

Соединение № 1.16 по таблице 1.

При -2°C к 60 г (0.2 моля) хлорного спирта, описанного в примере 1, в 230 мл диоксана и 23 мл ТГФ добавляют 24.5 г (0.24 моля) ацетангидрида. Затем к массе по каплям добавляют 2.36 г (0.024 моля) конц. серной кислоты. После перемешивания в течение 3 ч при 0°C по данным ВЭЖХ фактически весь исходный материал прореагировал.

Затем при 0°C в течение 30 мин добавляют смесь из полунасыщенного раствора хлористого натрия и 50 %-ного раствора едкого натра для того, чтобы установилось значение pH 8 - 9.

Наконец высушивают органическую фазу и концентрируют ее в вакууме, после чего она может применяться для последующих реакций без какой-либо дополнительной

очистки.

Выход - 55.7 г ($Z/E = 9.1/1$) сырого масла, которое после перекристаллизации из п-гексана дает чистый Z изомер с $T_{пл.}$ 79 - 82°C.

Аналогично можно получить Z - 1,2-диарилаллилхлориды по таблице 1.

Z-3-хлор-2-(4-фторфенил)-1-(2-хлорфенил)пропен.

(Пример № 1.6 по таблице 1)

1-хлор-2-(4-фторфенил)-3-(2-хлорфенил)-пропан-2-ол, полученный реакцией присоединения по Гриньяру хлористого 2-хлорбензилмагния к пара-фтор-ω-хлорацетофенону и применяемого в качестве сырого материала со степенью чистоты по данным ВЭЖХ 78 - 87 %, в условиях реакции, описанных в таблице 2, подвергали реакции, как описано в примере 2. Долю Z- и E-изомеров определяли методом высокоскоростной жидкостной хроматографии (нескорректированный относительный процент площади).

Пример 6.

Получение хлоргидрина и процесс дегидратации *ин ситу*.

1-хлор-2-(4-фторфенил)-3-(2-хлорфенил) пропан-2-ол.

К 36.0 (1.5 моля) магниевой стружки в 200 мл простого диэтилового эфира по каплям добавляют раствор 170 г (1.0 моля) 2-хлорбензилхлорида в 400 мл диэтилового эфира. Затем при -10°C по каплям добавляют раствор 155 г (0.9 моля) пара-фтор-ω-хлорацетофенона в 450 мл диэтилового эфира. Затем еще два часа перемешивают при 25°C.

Потом при -10°C по каплям добавляют 49.0 г (0.5 моля) конц. серной кислоты в 300 мл диэтилового эфира. Потом нагревают до 25°C и отсасывают от выпавшей соли. Полученный сырой эфирный раствор хлоргидрина используют для нижеуказанной реакции.

Z-3-хлор-2-(4-фторфенил)-1-(2-хлорфенил) пропен.

К 525 мл вышеописанного сырого раствора, содержащего ок. 134.5 г хлоргидрина (0.45 моля), при -10°C добавляют 8.0 г (0.08 моля) конц. серной кислоты, после чего в течение 2 ч добавляют 57.1 г (0.56 моля) ацетангидрида. Затем выпавшую соль вновь отделяют фильтрацией. Полученный в результате выпаривания растворителя из фильтрата сырой аллилхлорид используют для тризолового замещения или для эпоксицирования.

Пример 7.

Кетеновый вариант.

Z-3-хлор-2-(4-фторфенил)-1-(2-хлорфенил) пропен.

При 0°C через исходную смесь 250 мл диоксана, 25 мл ТГФ, 12.4 г уксусной кислоты (0.2 моля) и 69 г (0.23 моля) сырого 1-хлор-2-(4-фторфенил) -3-(2-хлорфенил) пропан-2-ола, полученного в результате реакции Гриньяра по примеру 1, в течение ок. 1 ч пропускают 43 г (1.02 моля) кетена. После обычной переработки продукта на основе данных ВЭЖХ получают выход, который практически равняется выходу, получаемому в случае применения ацетангидрида в соответствии с примером 2. Соотношение Z-изомеров и E-изомеров для данного типа ведения реакции составляет ок. 11:1.

Примеры 8 и 9.

Получение азолилметилоксиранов 7 по синтезу а).

Z-3-(1,2,4-триазол-1-ил)-2-(4-хлорфенил)-1-(2-хлорфенил)-пропен.

К раствору 11.5 г (0.17 моля) триазола в 150 мл диметилформамида добавляют 6.6 г гидроокиси натрия и с перемешиванием нагревают до температуры ок. 70° до тех пор, пока не образуется прозрачный раствор. Затем охлаждают до 10°C, после чего в течение одного часа по каплям добавляют 49.5 г полученного по примеру 2 Z-3-хлор-2-(4-хлорфенил)-1-(2-хлорфенил)пропен в виде сырого продукта в 50 мл диметилформамида. Затем массу перемешивают еще 4 ч при комнатной температуре.

Затем добавляют 200 мл воды и неоднократно экстрагируют простым метил-трет. бутиловым эфиром. Собранные органические фазы промывают, высушивают и

концентрируют в вакууме. После перекристаллизации из метил-трет. бутилового эфира и n-гексана получают 24.4 г Z-3-(1,2,4-триазол-1-ил)-2-(4-хлорфенил)-1-(2-хлорфенил) пропена с $T_{пл.}$ 106 - 110°C.

Цис-2-(1,2,4-триазол-1-илметил)-2-(4-фторфенил)-3-(2-хлорфенил)-оксиран.

84 г (0.9 моля) ангидрида малеиновой кислоты и 6 капель конц. серной кислоты в 90 мл дихлорэтана вместе с 20 г 50 %-ной перекиси водорода нагревают до 50°C. Затем по каплям добавляют 28 г (0.089 моля) Z-3-(1,2,4-триазол-1-ил)-2-(4-фторфенил)-1-(2-хлорфенил) пропена в 75 мл дихлорэтана. Массу перемешивают 3 ч при указанной температуре и затем еще 2.5 ч при 70°C.

После охлаждения реакционной массы отсасывают продукт от выпавшей малеиновой кислоты и встряхивают его с раствором тиосульфата и разбавленным раствором едкого натра. Высушенная и максимально выпаренная в вакууме при температуре ок. 50°C органическая фаза после охлаждения и повторного выпаривания маточного раствора дает 14 г целевого продукта (что равняется выходу в 50 %).

Примеры 10 и 11.

Получение азолилметилоксиранов 7 согласно синтезу б).

Цис-1-хлорметил-2-(2-хлорфенил) -1-(4-фторфенил) оксиран (соединение №2.6 по таблице 2).

Исходят из 56.2 г (0.2 моля) Z-3-хлор-2-(4-фторфенил)-1-(2-хлорфенил) пропена в 530 мл ледяной уксусной кислоты и добавляют 196 г (2 моля) ангидрида малеиновой кислоты. Затем в течение 1 ч при 25°C добавляют 68 г (1 моль) 50 %-ного раствора перекиси водорода. Массу перемешивают в течение еще 3 - 4 ч при 40°C, затем в течение 10 ч при 25°C.

Наконец, реакционную массу с перемешиванием вводят в 3 л воды и 50 мл 10 %-ного раствора тиосульфата натрия и потом, если необходимо, вновь добавляют раствор тиосульфата натрия до исчезновения перекиси. Получаемый в результате бесцветный осадок отсасывают и высушивают. Сырое вещество, полученное в результате перекристаллизации из n-гексана можно использовать без очистки ($T_{пл.}$ 68-70°C).

Цис-2-(1,2,4-триазол-1-илметил) -2-(4-фторфенил)-3-(2-хлорфенил)оксиран.

1.5 г (5 ммоль) цис-1-хлорметил-2-(2-хлорфенил)-1-(4-фторфенил) оксирана и 0.69 г (7.5 ммоль) 1,2,4-триазида натрия перемешивают в течение 5 ч при 75°C в 7 мл ДМФ. После охлаждения реакционную массу нейтрализуют путем добавления незначительного количества уксусной кислоты, после чего добавляют ок. 10 мл воды, в результате чего выпадает кристаллический продукт (выход - 1.4 г). Полученный продукт отсасывают, промывают водой и высушивают в вакууме.

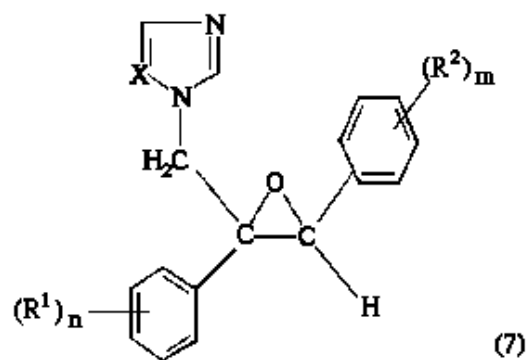
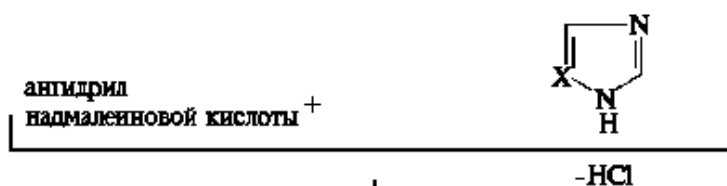
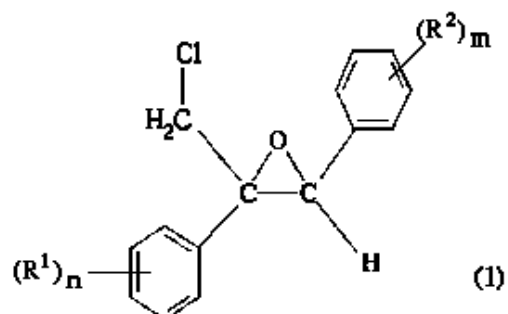
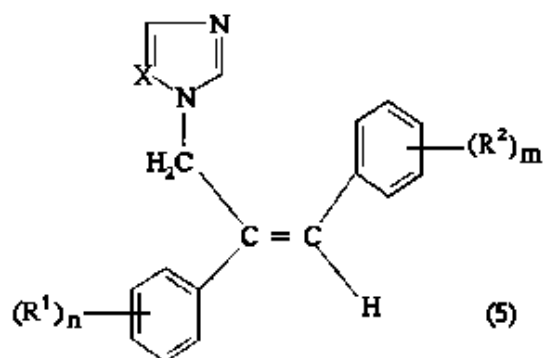
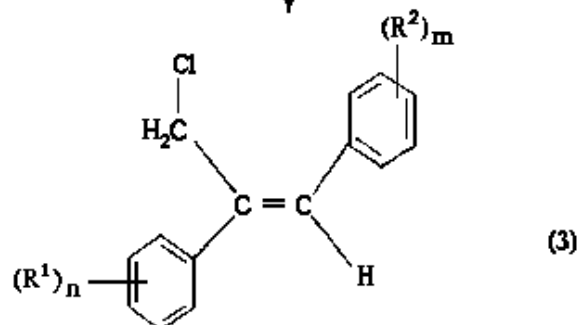
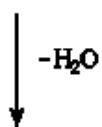
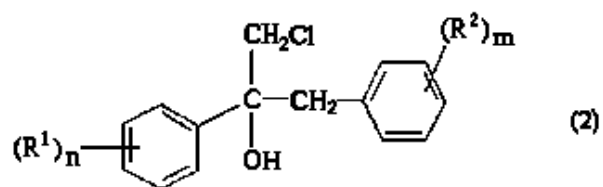
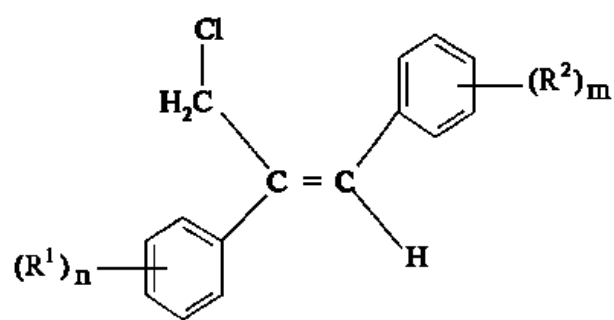


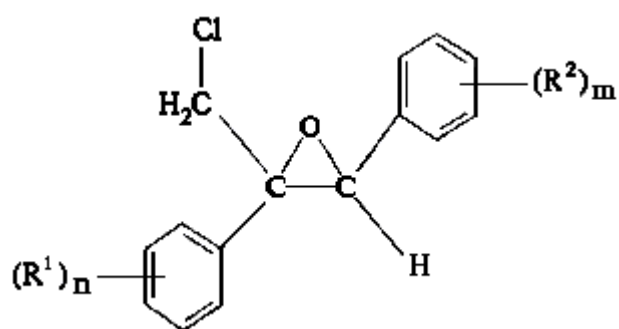
Таблица 1

 $(R^1)_n$ $(R^2)_m$

(3),

Номер соединения	$(R^1)_n$	$(R^2)_m$	Т.пл. (°C) ^1H -ЯМР (ppm)
1.1	3-Cl	3-Cl	
1.2	4-Cl	2,4-диCl	
1.3	4-F	2-CH ₃	
1.4	4-F	2-CF ₃	
1.5	H	2-OCF ₃	
1.6	4-F	2-Cl	66
1.7	4-OCH ₃	2-Cl	
1.8	4-Br	2,4-диCl	
1.9	4-C ₆ H ₅ -CH ₂ O	3-CH ₃	
1.10	4-p-ClC ₆ H ₄	2-Cl	
1.11	n-C ₄ H ₉	2-Cl	
1.12	4-C ₆ H ₅	2,4-диCl	
1.13	4-F	3-CF ₃	
1.14	4,5-диCl	2-CH ₃	
1.15	4-C ₆ H ₅ O	2-Cl	
1.16	4-Cl	2-Cl	79-82

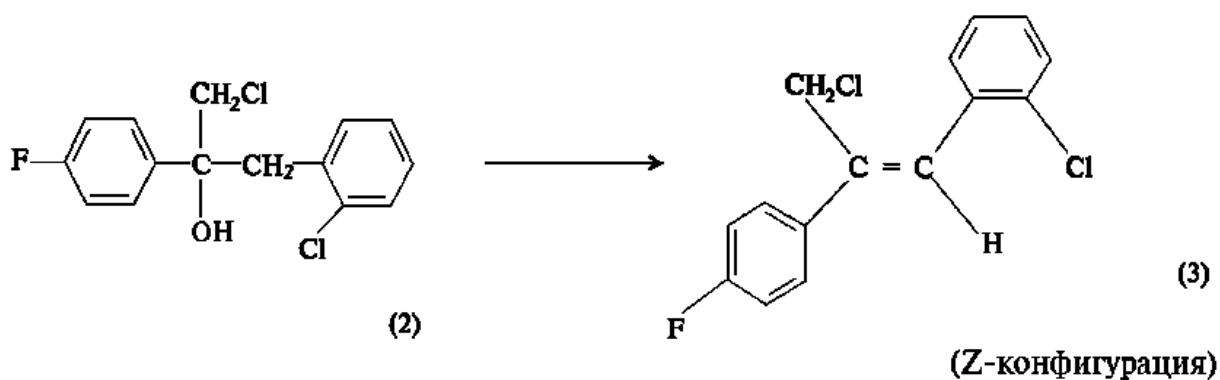
Таблица 2



Номер соединения	(R ¹) _n	(R ²) _m	Т.пл. (°C) ¹ H-ЯМР(ppm)
2.1	3-Cl	3-Cl	68-70
2.2	4-Cl	2,4-диCl	
2.3	4-F	2-CH ₃	
2.4	4-F	2-CF ₃	
2.5	H	2-OCF ₃	
2.6	4-F	2-Cl	
2.7	4-OCH ₃	2-Cl	
2.8	4-Br	2,4-диCl	
2.9	4-C ₆ H ₅ -CH ₂ O	3-CH ₃	
2.10	4-p-ClC ₆ H ₄	2-Cl	
2.11	n-C ₄ H ₉	2-Cl	
2.12	4-C ₆ H ₅	2,4-диCl	
2.13	4-F	3-CF ₃	
2.14	4,5-диCl	2-CH ₃	
2.15	4-C ₆ H ₅ O	2-Cl	
2.16	4-Cl	2-Cl	

Таблица 3

Дегидратация 1-хлор-2-(4-фторфенил) пропан-2-ола



Пример	Растворитель	Кислые реагенты	К-во 2 (г/моль)	Темп. (°C)	Время (мин)	Выход Z-1 (%)	Соотношение Z/E	Литература ^{a)}
3	20 мл диоксана 2 мл ТГФ	0.2 г конц. H ₂ SO ₄ 2.3 г ацетангирида	5/0.018	-2	60	58	92	
4	20мл диоксана 2 мл ТГФ	0.2 г конц. H ₂ SO ₄ 2.3 г ацетангирида	5/0.018	25	30	55	6.5	
5	20 мл этилацетата	0.2 г конц. H ₂ SO ₄ 3 г ангирида изомасляной кислоты	5/0.018	25	30	50	7.7	
Срав. пример								
I	20мл диоксана 2 мл ТГФ	0.2 г конц. H ₂ SO ₄ или 2.3 г ацетангирида	5/0.018	25	60	нет конверсии		
II	20 мл этилацетата 2 мл ТГФ	0.2 г конц. H ₂ SO ₄ 2.3 г ацетилхлорида	5/0.018	40	30	23 ^{b)}	6.8	Ann. Chim. et phys. [11] 6.313 (1936)
III	50 мл муравьиной кислоты	-	10/0.036	100	50	8.3	3.8	J. Am. Chem. Soc. 2204 u. 2208 (1938)

Продолжение таблицы 3

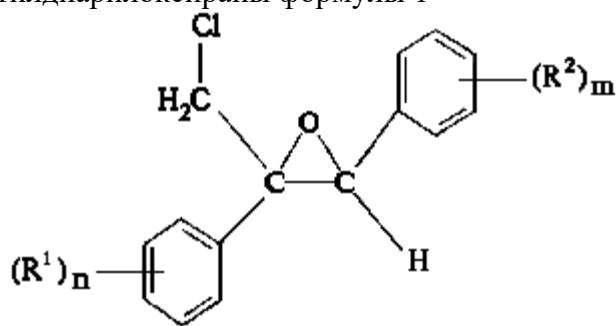
IV	50 г толуола 80 мл циклогексана	2 г p-толуол- сульфокислот ы	50/0.18	дефлег	150	46.5	4.5	Natur- wiss. 44, 584 (1957)
V	15 г ацетонитрил а	75 мг p- толуол- сульфокислот ы	$7.56 - 10^{-3}$	50	180	нет конверс ии		Tetra- hedro n 26, 4277- 4286 (1970)

а) по апологии к указанным ссылкам;

б) 19 % выделенного вещества, 13 % ацилата, образованного через функциональную OH в хлоридрине 2.

Формула изобретения

1. Хлорметилдиарилоксираны формулы 1



где R^1 и R^2 независимо друг от друга обозначают водород, галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси или незамещенный, либо замещенный ароматический остаток, n и m обозначают 1, 2 или 3.

2. Хлорметилдиарилоксиран формулы 1 по п. 1, отличающийся тем, что $(R^2)_n$ обозначает 4 - F, $(R^2)_m$ обозначает 2 - Cl.

Составитель описания
Ответственный за выпуск

Саргазаков К.Д.
Ногай С.А.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41; факс: (312) 68 17 03