

(19) **KG** (11) **419** (13) **C1**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО ПО НАУКЕ И  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)<sup>7</sup> **A01N 31/00; C07D 317/14**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к предварительному патенту Кыргызской Республики

---

(21) 980066.1

(22) 02.06.1998

(31) 60/050,166

(32) 19.06.1997

(33) US

(46) 01.02.2001, Бюл. №1

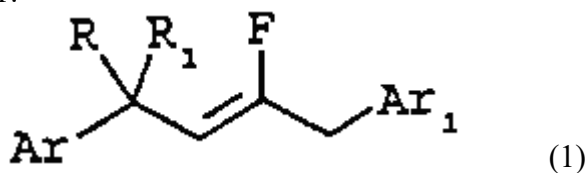
(71)(73) Америкам Цианамид Компани (US)

(72) Брайан Ли Бакуолтер, Тимоти Клод Барден (US)

(56) WO 94/06741, кл. C07C 43/29; A01N 31/14; C07D 317/54, 1994

(54) **Способ получения пестицидного фторолефинового соединения (варианты) и промежуточные соединения для его получения**

(57) Способ получения пестицидных фторолефиновых соединений, имеющих структурную формулу 1:



а также промежуточные соединения, которые используют в способе. 2 н., 17 з.п. ф-лы, 7 пр.

Изобретение относится к способам получения фторолефиновых соединений, которые полезны в качестве пестицидных средств. Эти соединения описаны в WO 94/06741 и GB 2288803-A. В указанных заявках на патент описаны также способы получения фторолефиновых соединений. Однако эти способы не вполне удовлетворительны, потому что они требуют применения реактивов Гриньяра, соединений щелочных металлов и катализаторов на основе переходных металлов. Кроме того, эти способы дают фторолефины с относительно низкими выходами.

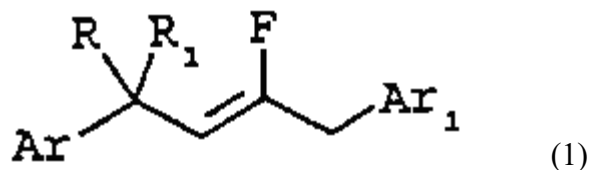
Поэтому задачей изобретения является разработка нового, эффективного и экономичного способа получения пестицидных фторолефинов, который не требовал бы использования реактивов Гриньяра, соединений щелочных металлов и катализаторов на основе переходных металлов.

Задачей изобретения является также предоставление промежуточных соединений,

полезных для получения пестицидных фторолефинов.

Другие задачи и преимущества изобретения будут очевидны специалистам в данной области техники из следующего далее описания и прилагаемых пунктов формулы изобретения.

Способ получения пестицидного фторолефинового соединения, имеющего структурную формулу 1:



где

R представляет водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, и

R<sub>1</sub> представляет C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкил или циклопропил, и R и R<sub>1</sub>, взятые вместе с углеродным атомом, к которому они присоединены, образуют циклопропильную группу;

Ar представляет фенил, необязательно замещенный одной - тремя группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп, или

1- или 2-нафтил, необязательно замещенный одной - тремя группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп;

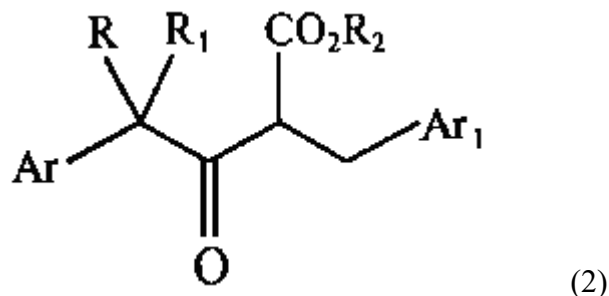
Ar<sub>1</sub> представляет феноксифенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп, или

бифенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп,

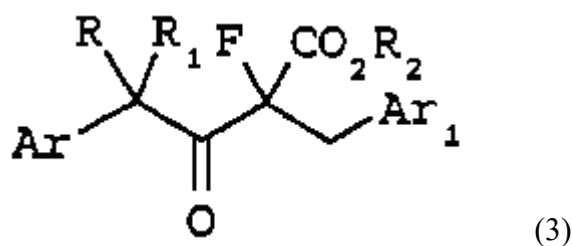
бензилфенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп, или бензоилфенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп;

и конфигурация групп ArCRR<sub>1</sub>- и CH<sub>2</sub>Ar<sub>1</sub> у двойной связи является преимущественно взаимно трансконфигурацией, который (способ) включает:

а) фторирование 4-арил-3-оксо-2-(замещенный бензил) бутаноата имеющего структурную формулу 2:

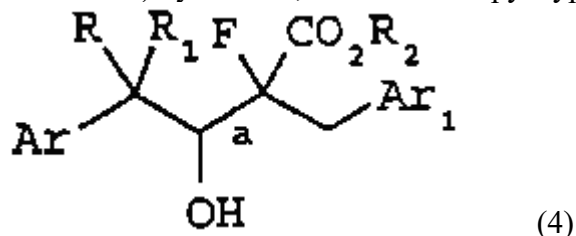


где R<sub>2</sub> представляет C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил и Ar, Ar<sub>1</sub>, R и R<sub>1</sub> имеют значения, определенные выше, в присутствии первого основания с образованием 4-арил-2-фтор-3-оксо-2-(замещенный бензил) бутаноата, имеющего структурную формулу 3:



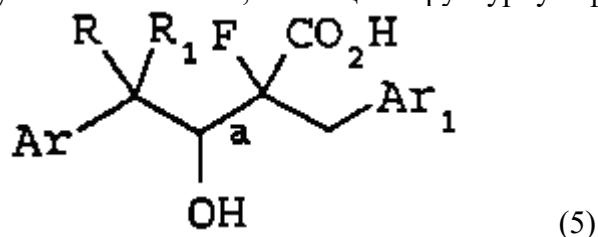
где Ar, Ar<sub>1</sub>, R, R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> имеют значения, определенные выше;

b) восстановление соединения формулы 3 с образованием 4-арил-2-фтор-3-гидрокси-2-(замещенный бензил) бутаноата, имеющего структурную формулу 4:



где Ar, Ar<sub>1</sub>, R, R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> имеют значения, определенные выше и конфигурация групп ArCRR<sub>1</sub>H (OH)- и -CF(O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>) CH<sub>2</sub>Ar<sub>1</sub>, присоединенных к связи, обозначенной "a", представляет собой преимущественно R, S или S, R или их смесь;

с) омыление соединения формулы 4 с образованием 4-арил-2-фтор-3-гидрокси-2-(замещенный бензил) бутановой кислоты, имеющей структурную формулу 5:



где Ar, Ar<sub>1</sub>, R и R<sub>1</sub> имеют значения, определенные выше и конфигурация групп ArCRR<sub>1</sub>CHCONH)- и -CF(CO<sub>2</sub>H)CH<sub>2</sub>Ar<sub>1</sub>, присоединенных к связи, обозначенной "a", представляет собой преимущественно R, S или S, R или их смесь; и

d) осуществление взаимодействия соединения формулы 5 с сульфонилогалогенидом и вторым основанием. Настоящее изобретение охватывает также промежуточные соединения формул 3, 4 и 5.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения включает:

a) фторирование соединения формулы 2, по крайней мере, примерно одним молярным эквивалентом фторирующего агента в присутствии, по крайней мере, примерно одного молярного эквивалента первого основания, предпочтительно в температурном интервале, примерно, от -15 до 100°C, в присутствии первого растворителя с образованием 4-арил-2-фтор-3-оксо-2-(замещенный бензил) бутаноата формулы 3;

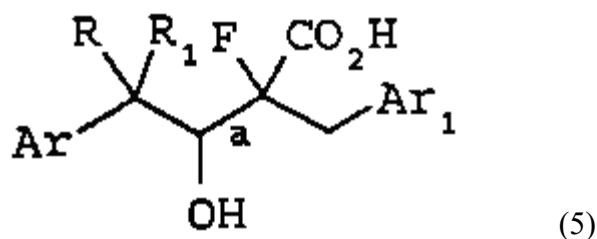
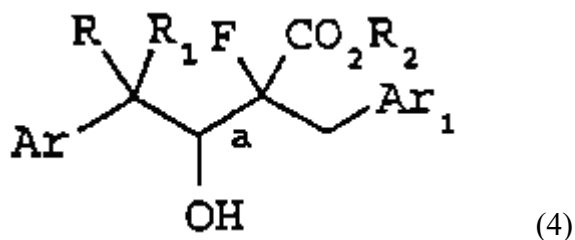
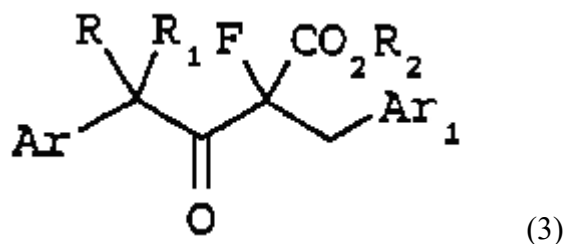
b) восстановление соединения формулы 3, по крайней мере, примерно одним молярным эквивалентом восстанавливающего агента, предпочтительно в температурном интервале примерно от -50 до 80°C, в присутствии второго растворителя с образованием 4-арил-2-фтор-3-гидрокси-2-(замещенный бензил) бутаноата формулы 4;

с) омыление соединения формулы 4 путем осуществления его взаимодействия с, по крайней мере, примерно одним молярным эквивалентом первого основания, а затем с, по крайней мере, примерно одним молярным эквивалентом кислоты, предпочтительно в температурном интервале примерно от -15 до 80°C, в присутствии третьего растворителя с образованием 4-арил-2-фтор-3-гидрокси-2-(замещенный бензил) бутановой кислоты формулы 5; и

d) осуществление взаимодействия соединения формулы 5 с, по крайней мере, примерно одним молярным эквивалентом сульфонилогалогенида и, по крайней мере, примерно одним молярным эквивалентом второго основания, предпочтительно в

температурном интервале, примерно, от 0 до 130°C, необязательно в присутствии четвертого растворителя.

Настоящее изобретение также включает 4-арил-2-фтор-3-оксо-2- (замещенный бензил) бутаноаты, 4-арил-2-фтор-3-гидрокси-2-(замещенный бензил) бутаноаты и 4-арил-2-фтор-3-гидрокси-2-(замещенный бензил) бутановые кислоты, которые используют в способе по настоящему изобретению. Указанные соединения представлены структурными формулами соответственно 3, 4 и 5:



где

R представляет водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, и

R<sub>1</sub> представляет C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкил или циклопропил, или R и R<sub>1</sub>, взятые вместе с углеродным атомом, к которому они присоединены, образуют циклопропильную группу;

Ar представляет фенил, необязательно замещенный одной - тремя группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп, или

1- или 2-нафтил, необязательно замещенный одной - тремя группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп;

Ar<sub>1</sub> представляет феноксифенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп, или

бифенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп,

бензилфенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп, или

бензоилфенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо

выбранными из атомов галогена,  $C_1-C_4$  алкильных групп,  $C_1-C_4$  галогеналкильных групп,  $C_1-C_4$  алкоксигрупп или  $C_1-C_4$  галогеналкоксигрупп; и

$R_2$  представляет  $C_1-C_6$  алкил; и их оптические изомеры и диастереомеры.

Примерами упомянутого выше галогена являются фтор, хлор, бром и иод. Термины " $C_1-C_4$  галогеналкил" и " $C_1-C_4$  галогеналкокси" определяются как  $C_1-C_4$  алкильная группа и  $C_1-C_4$  алкоксигруппа, замещенные одним или несколькими атомами галогена соответственно.

Полученные соединения формулы 1 могут быть выделены путем разбавления реакционной смеси водой и экстрагирования продукта подходящим экстракционным растворителем. Для выделения можно использовать традиционные экстракционные растворители, такие как эфир, этил ацетат, толуол, метилхлорид и аналогичные.

Преимуществом является то, что необычный способ по настоящему изобретению дает пестицидные фторолефины с относительно высоким выходом. Кроме того, в способе по настоящему изобретению не используют неэкономичные реагенты, требуемые известными способами.

Фторирующие агенты, подходящие для использования в настоящем изобретении, включают (но не ограничиваются ими) фтор, диэтиламиносератрифторид, 1-фтор-4-гидрокси-1,4-дiazониабисцикло [2,2,2] октан, бис (тетрафторборат), N-фторпиридиний-пиридин гептафтордиборат, N-фтор-бензолсульфонимид, N-фтор-3,3-диметил-2,3-дигидро-1,2-бензотиазол-1,1-диоксид, N-фтороксатиазинон-диоксид и аналогичные и их смеси. Предпочтительным фторирующим агентом является N-фтор-3,3-диметил-2,3-дигидро-1,2-бензотиазол-1,1-диоксид.

Восстанавливающие агенты, подходящие для использования в настоящем изобретении, дают соединения формулы 4 в которых конфигурация групп  $ArCRR \cdot CH(OH)-$  и  $CF(CO_2R_2)CH_2Ar_1$  представляет собой преимущественно R, S или S, R или их смесь. Восстанавливающие агенты, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, включают (но не ограничиваются ими) ферментные восстанавливающие системы, одноклеточные микроорганизмы, борогидриды, такие как борогидрид натрия, цианоборогидрид натрия, борогидрид цинка и аналогичные, замещенные гидриды алюминия, такие, как три-трет-бутоксисилилгидрид лития и аналогичные комплексы  $C_1-C_6$  алкоксида с  $C_1-C_6$  спиртом, такие как комплекс изопропоксида алюминия с изопропанолом и аналогичные и водород в присутствии катализатора на основе благородного металла. Предпочтительными восстанавливающими агентами являются борогидриды.

Основания, подходящие для использования на стадии омыления в способе по настоящему изобретению, включают (но не ограничиваются ими) карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат натрия и карбонат калия, карбонаты щелочно-земельных металлов, такие как карбонат кальция, гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид натрия и гидроксид калия, гидроксиды щелочно-земельных металлов, такие как гидроксид кальция,  $C_1-C_6$  алкоксиды щелочных металлов, такие, как этоксид натрия и трет-бутоксид калия,  $C_1-C_6$  алкоксиды щелочно-земельных металлов, карбонат таллия (I),  $C_1-C_6$  алкоксиды таллия (I) и гидроксид таллия (I) и их смеси, причем предпочтительными являются гидроксиды щелочных металлов. Кислоты, подходящие для использования в настоящем изобретении, включают неорганические кислоты, такие как хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота и аналогичные, и сильные органические кислоты, такие как трифторуксусная кислота и тому подобные, и их смеси, причем предпочтительными являются неорганические кислоты.

Сульфонилгалогениды, подходящие для использования в настоящем изобретении, включают (но не ограничиваются ими) алкилсульфонилхлориды, такие как метансульфонилхлорид и тому подобные, и арилсульфонилхлориды, такие как п-толуолсульфонилхлорид, бензолсульфонилхлорид и тому подобные, и их смеси.

Первые основания, подходящие для использования в настоящем изобретении,

включают (но не ограничиваются ими)  $C_1$ - $C_6$  алкоксиды щелочных металлов, такие как этоксид натрия и трет-бутоксид калия, гидриды щелочных металлов, такие как гидрид натрия, гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид натрия и гидроксид калия, гидроксиды щелочно-земельных металлов, такие как гидроксид кальция, алкиллитиевые соединения, такие как н-бутиллитий и втор-бутиллитий, арил-литиевые соединения, такие как фенил-литий,  $C_1$ - $C_6$  алкоксиды щелочноземельных металлов,  $C_1$ - $C_6$  алкоксиды таллия (I) и гидроксид таллия (I), и их смеси. Предпочтительные первые основания включают  $C_1$ - $C_6$  алкоксиды щелочных металлов и гидриды щелочных металлов. Вторые основания, подходящие для использования в настоящем изобретении, включают (но не ограничиваются ими) третичные амины, такие как три ( $C_1$ - $C_4$  алкил) амины, пиридин и замещенные пиридины, причем предпочтительным является пиридин.

Первые растворители, подходящие для использования на стадии фторирования в способе по настоящему изобретению, включают (но не ограничиваются ими) простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, диоксан и тому подобные, ароматические углеводороды, такие как толуол, бензол, ксилолы, мезитилен и тому подобные, галогенированные ароматические углеводороды, такие как хлорбензол, фторбензол и тому подобные, и амиды карбоновых кислот, такие как N,N-диметилформамид и тому подобные, и их смеси. Предпочтительные первые растворители включают простые эфиры, причем более предпочтительным является тетрагидрофуран.

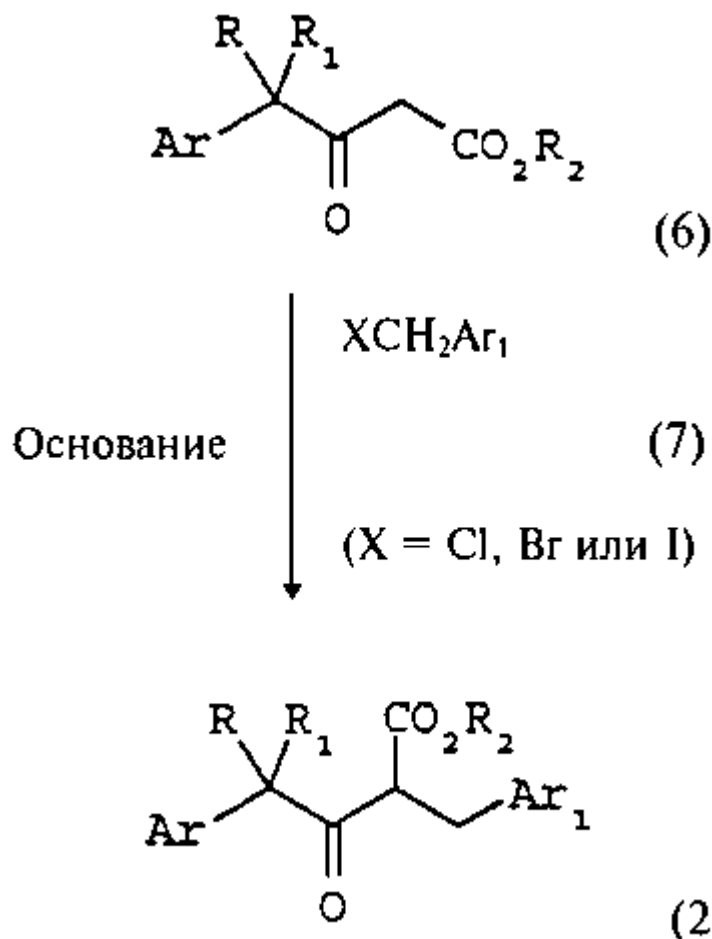
Вторые и третьи растворители (которые могут быть одинаковыми или разными), подходящие для использования в настоящем изобретении, включают (но не ограничиваются ими)  $C_1$ - $C_4$  спирты, такие как метанол, этанол и тому подобные, и простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, диоксан и тому подобные, и их смеси. Предпочтительные вторые и третьи растворители включают  $C_1$ - $C_4$  спирты, причем более предпочтительным является метанол.

Четвертые растворители, подходящие для использования в настоящем изобретении, включают (но не ограничиваются ими) ароматические углеводороды, такие как толуол, бензол, ксилолы, мезитилен и тому подобные, галогенированные ароматические углеводороды, такие как хлорбензол, фторбензол и тому подобные, простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, диоксан и тому подобные, амиды карбоновых кислот, такие как N,N-диметилформамид и тому подобные, галогенированные алифатические углеводороды, такие как хлороформ, тетрахлорид углерода и тому подобные, и ацетонитрил и их смеси.

Настоящее изобретение включает также новые соединения, представленные формулами 2, 3, 4 и 5, где Ar, Ar<sub>1</sub>, R, R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> имеют значения, определенные выше, при условии, что в соединениях формулы 2 R отличен от водорода.

Исходные 4-арил-3-оксобутаноаты формулы 2 могут быть получены, как показано на технологической схеме 1, путем осуществления взаимодействия 4-арил-3-оксобутаноата формулы 6 с основанием и замещенным бензилгалогенидом формулы 7

Технологическая схема 1



Предпочтительными фторолефиновыми соединениями формулы 1, которые могут быть получены способом по настоящему изобретению, являются соединения, в которых

R представляет водород и R<sub>1</sub> представляет изопропил или циклопропил, или R и R<sub>1</sub> представляют метил, или R и R<sub>1</sub>, взятые вместе с углеродным атомом, к которому они присоединены, образуют циклопропильную группу;

Ar представляет фенил, необязательно замещенный одной - тремя группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп; и

Ar<sub>1</sub> представляет 3-феноксифенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп,

3-бифенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп,

3-бензилфенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп, или 3-бензоилфенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

алкильных групп,  $C_1$ - $C_4$  галогеналкильных групп,  $C_1$ - $C_4$  алкоксигрупп или  $C_1$ - $C_4$  галогеналкоксигрупп.

Способ по настоящему изобретению особенно полезен для получения пестицидных фторолефинов формулы 1, в которой

R представляет водород и  $R_1$  представляет изопропил или циклопропил, или R и  $R_1$  представляют метил, или R и  $R_1$ , взятые вместе с углеродным атомом, к которому они присоединены, образуют циклопропильную группу;

Ar представляет 4-хлорфенил, 4-фторфенил, 4-(трифторметокси) фенил или 4-этоксифенил; и

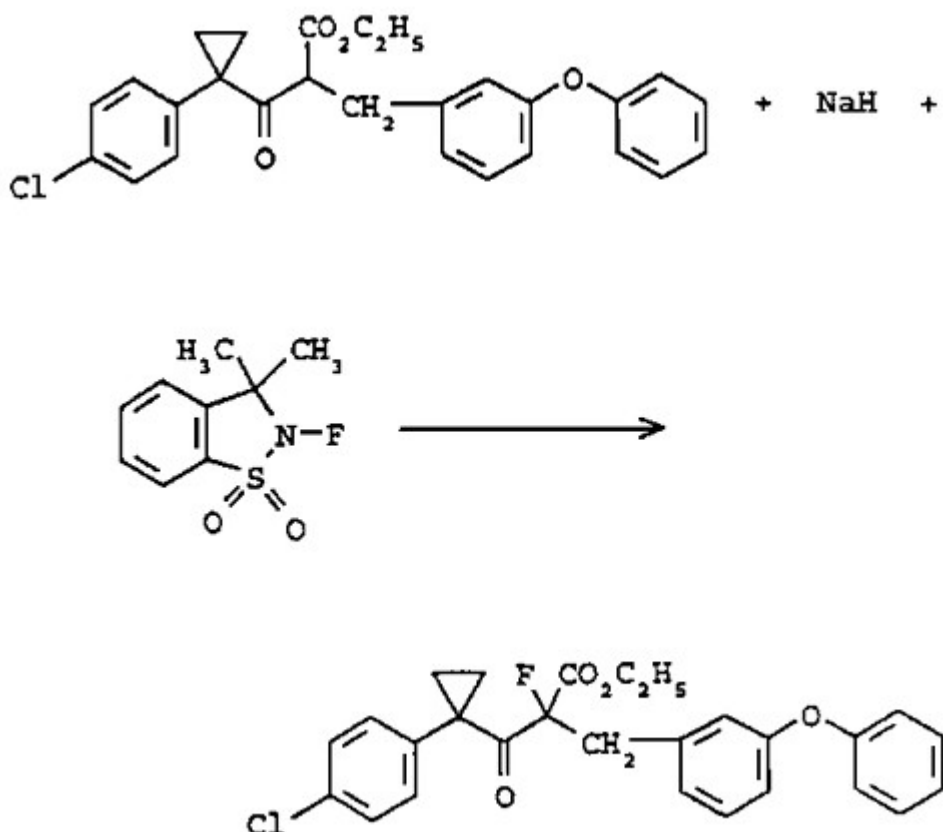
$Ar_1$  представляет 4-фтор-3-феноксифенил или 3-феноксифенил.

Предпочтительными исходными соединениями формулы 2 по настоящему изобретению являются соединения, в которых  $R_2$  представляет  $C_1$ - $C_4$  алкил.

Чтобы облегчить дальнейшее понимание настоящего изобретения, представлены следующие далее примеры, прежде всего с целью иллюстрации более конкретных его деталей. Не следует считать, что эти примеры ограничивают объем настоящего изобретения, определенный прилагаемой формулой изобретения.

### Пример 1

Получение этил 1-(п-хлорфенил)- $\alpha$ -фтор- $\beta$ -оксо- $\alpha$ -(м-феноксibenзил) циклопропанпропионата



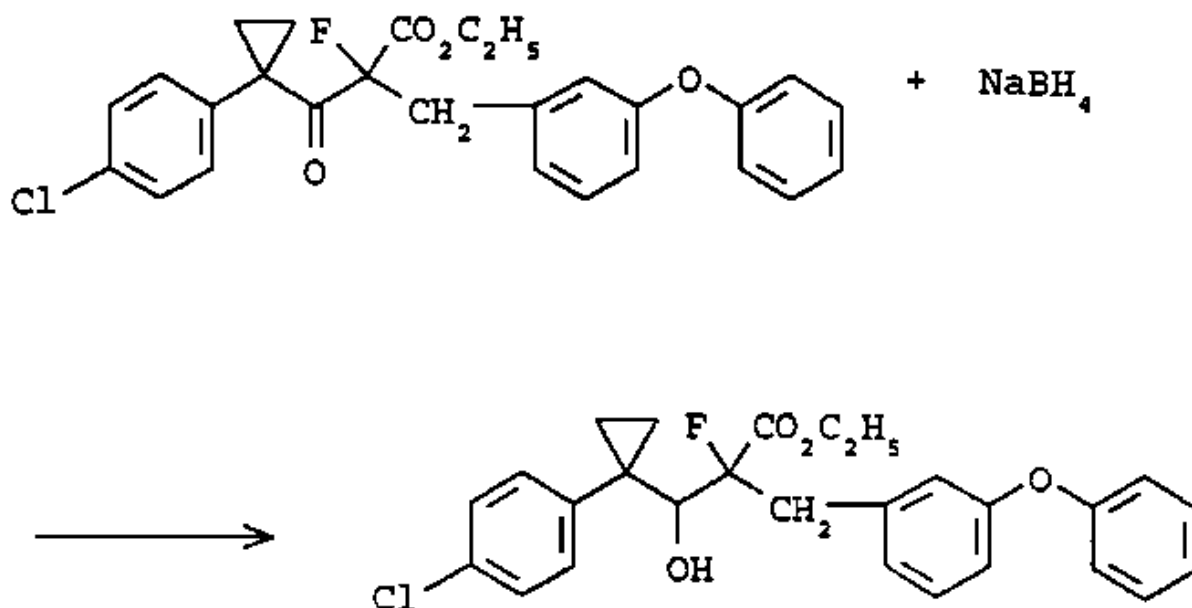
Дисперсию (60 %) гидрида натрия в масле (0.17 г, 4.3 ммоль) промывают гексанами, сушат и диспергируют в тетрагидрофуране. Полученную смесь охлаждают на водяной бане со льдом, обрабатывают раствором этил 1-(п-хлорфенил)- $\beta$ -оксо- $\alpha$ -(м-феноксibenзил) циклопропанпропионата (1.72 г, 3.84 ммоль) в тетрагидрофуране, перемешивают при 0°C в течение 4 часов, обрабатывают раствором N-фтор-3,3-диметил-2,3-дигидро-1,2-бензотиазол-1,1-диоксида (1.10 г, 5.12 ммоль) в тетрагидрофуране, перемешивают при 0°C в течение 90 минут, перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа, охлаждают на водяной бане со льдом, гасят 10 мл рассола и



разбавляют этилацетатом и водой. Органическую фазу отделяют, промывают последовательно водой и рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением остатка. Хроматография остатка с использованием силикагеля и раствора гексана / этил-ацетат (19:1) дает указанный в заголовке продукт в виде бесцветного масла (1.25 г, 70 %), который идентифицируют методом ЯМР-спектроскопии.

### Пример 2

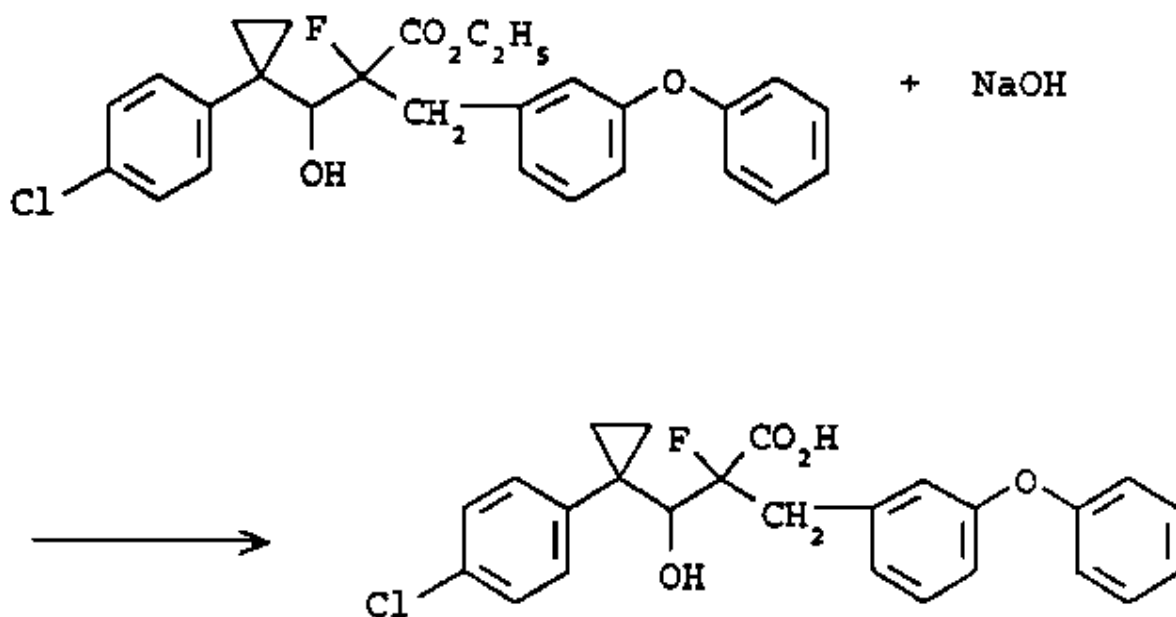
Получение этил 1-(п-хлорфенил)- $\alpha$ -фтор- $\beta$ -гидрокси- $\alpha$ -(м-феноксибензил) циклопропанпропионата, отношение [R, S и S, R] к [R, R и S, S] равно 9:1



Борогидрид натрия (20 мг, 0.53 ммоль) добавляют к раствору этил 1-(п-хлорфенил)- $\alpha$ -фтор- $\beta$ -оксо- $\alpha$ -(м-феноксибензил) циклопропанпропионата (214 мг, 0.46 ммоль) в метаноле при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 20 минут, обрабатывают водой (2 мл) и концентрируют в вакууме с получением остатка. Раствор остатка в этилацетате промывают последовательно водой и рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке продукта в виде бесцветной смолы (224 мг, 100 %), который, как было установлено путем ЯМР-спектроскопии, имеет отношение [R, S и S, R] к [R, R и S, S], равное 9:1.

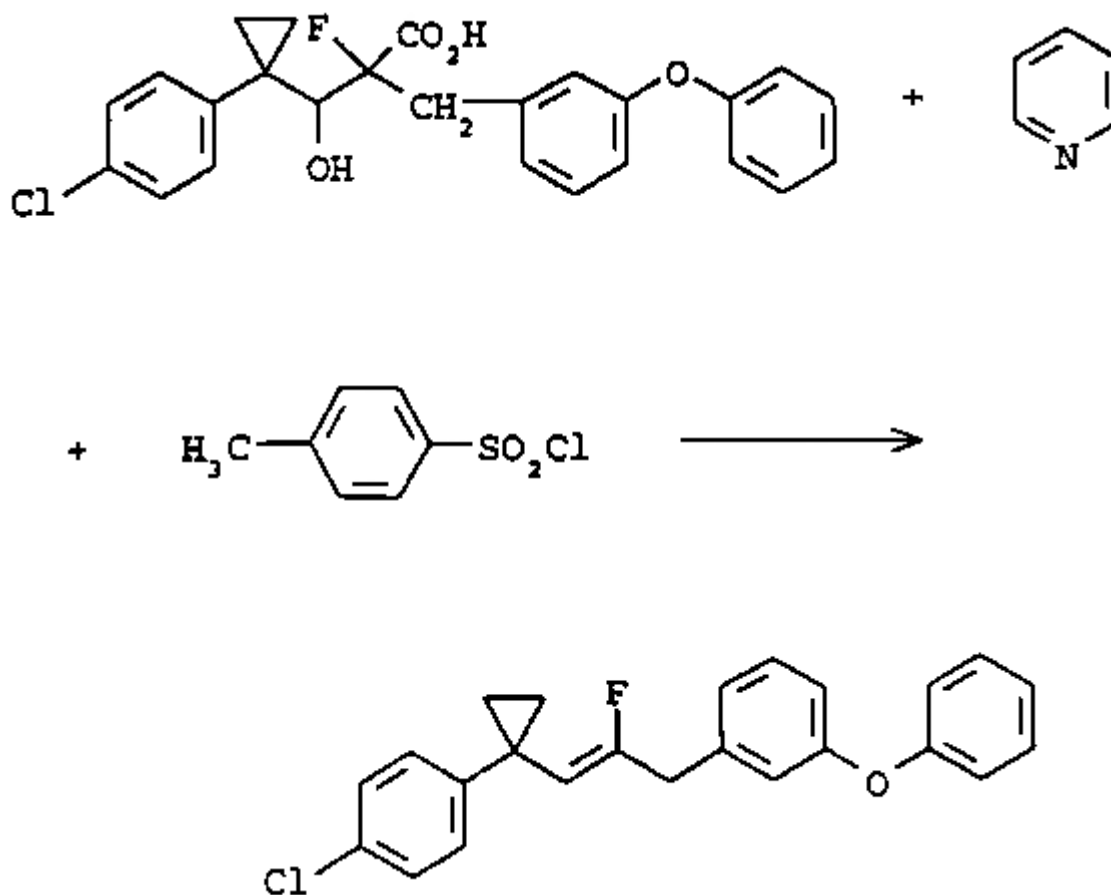
## Пример 3

Получение 1-(п-хлорфенил)- $\alpha$ -фтор- $\beta$ -гидрокси- $\alpha$ -(м-феноксибензил) циклопропанпропионовой кислоты, отношение [R, S и S, R] к [R, R и S, S] равно 9:1



Раствор гидроксида натрия (3 мл 1 М раствора) добавляют к раствору этил 1-(п-хлорфенил)- $\alpha$ -фтор- $\beta$ -гидрокси- $\alpha$ -(м-феноксибензил) циклопропанпропионата (224 мг, 0.48 ммоль) с отношением [R, S и S, R] к [R, R и S, S], равным 9:1, в метаноле при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, подкисляют до pH 1 концентрированной хлороводородной кислотой и концентрируют в вакууме с получением остатка. Раствор остатка в этилацетате промывают последовательно водой и рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют в вакууме, разбавляют диэтиловым эфиром и гексаном и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке продукта в виде белого пенообразного вещества (210 мг, 100 %), который идентифицируют путем ЯМР-спектроскопии.

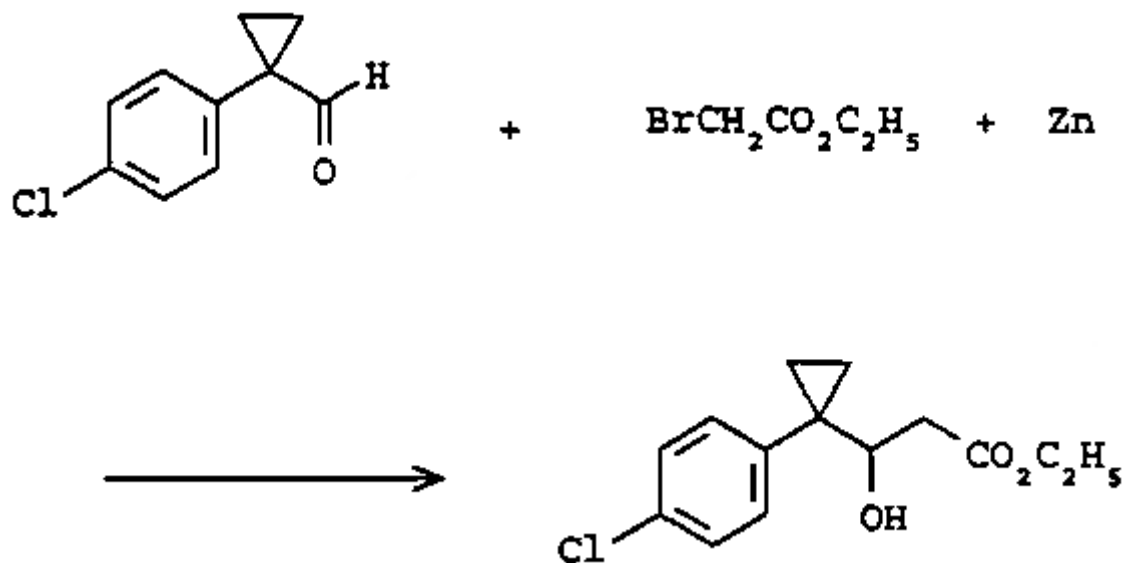
Пример 4  
Получение 1-(п-хлорфенил)-1-[2-фтор-3-(м-феноксибензил)пропенил]  
циклопропана, отношение Z к E равно 9:1



К раствору 1-(п-хлорфенил)-α-фтор-β-гидрокси-α-(м-феноксибензил) циклопропанпропионовой кислоты (20 мг, 0.05 ммоль), имеющей отношение [R, S и S, R] к [R, R и S, S], равное 9:1, в пиридине (2 мл) добавляют п-толуолсульфонилхлорид (19.07 мг, 0.10 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 60°C и выливают в воду. Водную смесь экстрагируют диэтиловым эфиром. Органические экстракты объединяют, промывают последовательно 2 н. хлороводородной кислотой, водой, 10 % раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке продукта в виде бесцветного масла (18 мг, 100 %), который, как было установлено путем ЯМР-спектроскопии, имеет отношение Z к E, равное 9:1.

## Пример 5

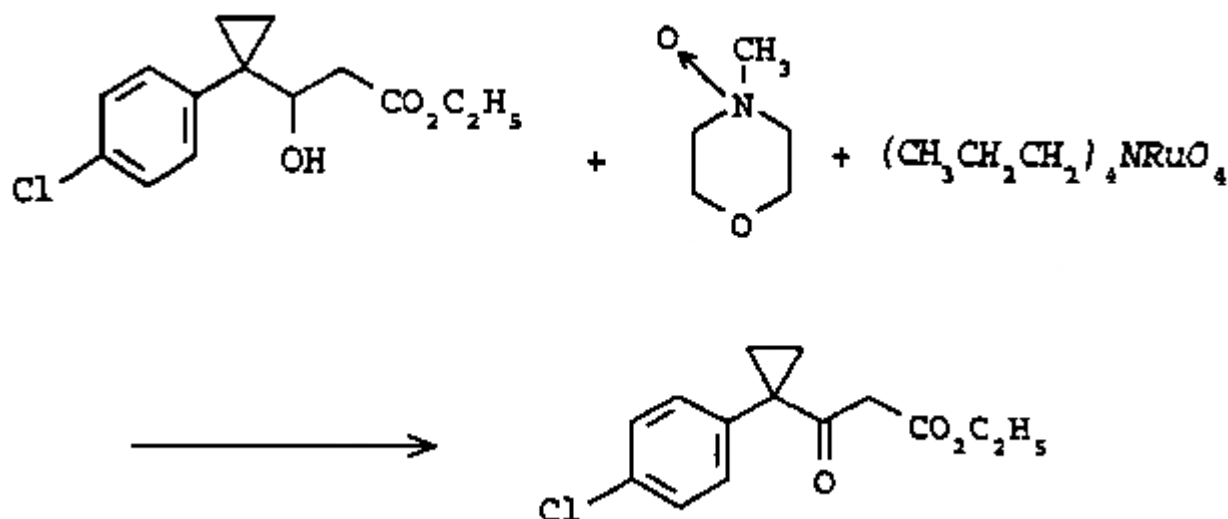
Получение этил 1-(п-хлорфенил)-β-гидроксициклопропанпропионата



Смесь цинковой пыли (4.0 г, 61.2 ммоль), этилбромацетата (6.5 мл, 58.3 ммоль) и 1-(п-хлорфенил) циклопропанкарбоксальдегида (10.0 г, 55.4 ммоль) в толуоле перемешивают при 70°C в течение 45 минут, охлаждают на водяной бане со льдом, обрабатывают 100 мл 10 % серной кислоты, перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа и разбавляют этил ацетатом. Органическую фазу отделяют, промывают последовательно 10 % серной кислотой, водой, 10 % раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением масла. Хроматография масла с использованием силикагеля и градиентной смеси гексан/этилацетат от 9:1 до 7:3 дает указанный в заголовке продукт в виде бесцветного масла (11.3 г, 76 %), который идентифицируют путем ЯМР-спектроскопии.

## Пример 6

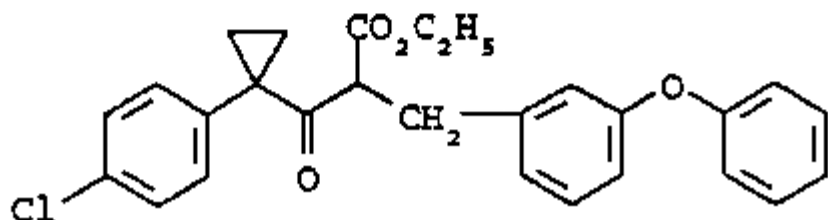
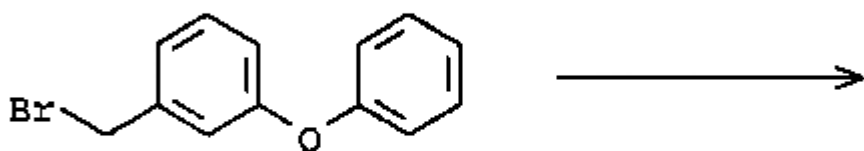
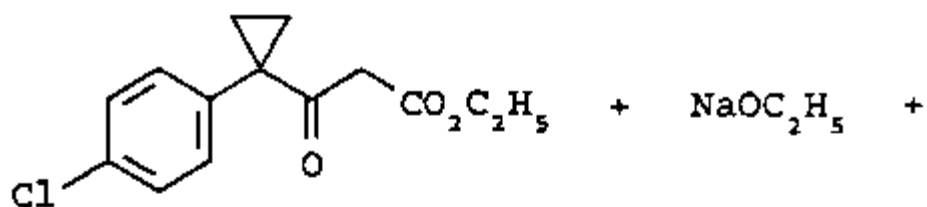
Получение этил 1-(п-хлорфенил)-β-оксоциклопропанпропионата



Раствор этил 1-(п-хлорфенил)-β-гидроксциклопропанпропионата (7.9 г, 29.4 ммоль) и N-оксида 4-метил-морфолина (140 г, 120 ммоль) в ацетонитриле, содержащий 30 4 Å молекулярных сит, перемешивают при комнатной температуре в течение 20 минут, обрабатывают тетрапропиламмонийперрутеном (0.8 г, 2.3 ммоль), перемешивают два часа, поддерживая температуру реакционной смеси при комнатной температуре с помощью водяной бани со льдом, разбавляют диэтиловым эфиром, фильтруют через диатомовую землю и концентрируют в вакууме с получением остатка. Раствор остатка в диэтиловом эфире промывают последовательно водой, 5 % серной кислотой, водой и рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением темного масла. Хроматография масла с использованием силикагеля и градиентной смеси этилацетат/гексан с отношением от 1:19 до 3:17 дает указанный в заголовке продукт в виде бледно-желтого масла (4.3 г, 55 %), который идентифицируют путем ЯМР-спектроскопии.

#### Пример 7

Получение этил 1-(п-хлорфенил)-β-оксо-α-(м-феноксibenзил) циклопропанпропионата

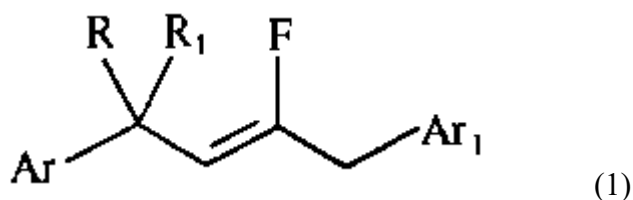


Смесь натрия (0.31 г, 13.5 ммоль) в этаноле (90 мл) перемешивают при комнатной температуре до тех пор, пока не растворится натрий. Полученный раствор нагревают до 70°C, обрабатывают по каплям раствором этил 1-(п-хлорфенил)-β-оксоциклопропанпропионата (3.4 г, 12.8 ммоль) в этаноле, перемешивают при 70°C в течение одного часа, обрабатывают по каплям раствором α-бром-м-толилфенилового эфира (4.0 г, 15.2 ммоль) в этаноле, перемешивают при нагревании с обратным холодильником в течение ночи, перемешивают при комнатной температуре два дня и концентрируют в вакууме с получением остатка.

Раствор остатка в этилацетате промывают последовательно водой, 10 % раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением масла. Хроматография масла с использованием силикагеля и раствора гексан/этилацетат с отношением 19:1 даёт указанный в заголовке продукт в виде бесцветного масла (5.24 г, 92 %), который идентифицируют путем ЯМР-спектроскопии.

#### Формула изобретения

1. Способ получения пестицидного фторолефинового соединения, имеющего структурную формулу 1



где R представляет водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, и

R<sub>1</sub> представляет C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкил или циклопропил, или R и R<sub>1</sub>,

взятые вместе с углеродным атомом, к которому они присоединены, образуют циклопропильную группу;

Ar представляет фенил, необязательно замещенный одной - тремя группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп, или

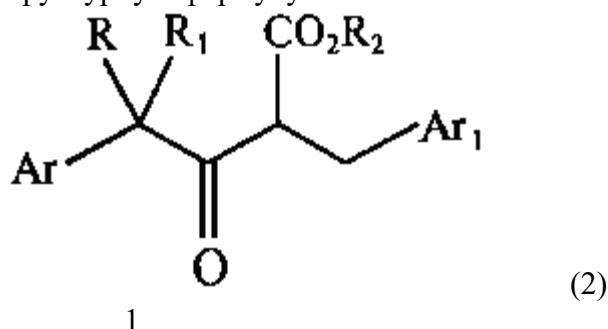
1- или 2-нафтил, необязательно замещенный одной - тремя группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп;

Ar<sub>1</sub> представляет феноксифенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп,

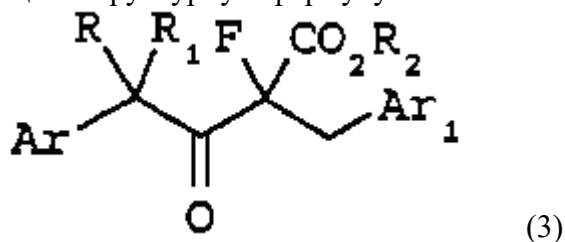
бифенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп,

бензилфенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп, или

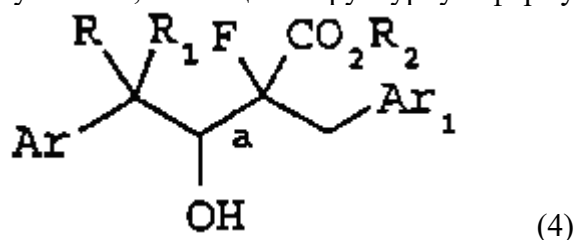
бензоилфенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп; и конфигурация групп ArCRR<sub>1</sub>- и -CH<sub>2</sub>Ar<sub>1</sub> у двойной связи является преимущественно взаимно транс-конфигурацией, который (способ) включает фторирование 4-арил-3-оксо-2-(замещенный бензил) бутаноата, имеющего структурную формулу 2



где R<sub>2</sub> представляет C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил и Ar, Ar<sub>1</sub> R и R<sub>1</sub> имеют значения, определенные выше, в присутствии первого основания с образованием 4-арил-2-фтор-3-оксо-2-(замещенный бензил) бутаноата, имеющего структурную формулу 3

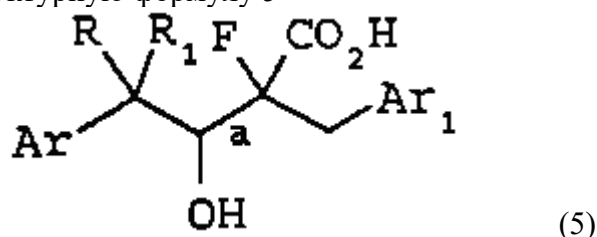


где Ar, Ar<sub>1</sub>, R, R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> имеют значения, определенные выше; восстановление соединения формулы 3 с образованием 4-арил-2-фтор-3-гидрокси-2-(замещенный бензил) бутаноата, имеющего структурную формулу 4



где Ar, Ar<sub>1</sub>, R, R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> имеют значения, определенные выше, и конфигурация групп

$\text{ArCRR}_1\text{CH(OH)-}$  и  $-\text{CF(CO}_2\text{R}_2)\text{CH}_2\text{Ar}_1$  присоединенных к связи, обозначенной "а", представляет собой преимущественно R, S или S, R или их смесь; омыление соединения формулы 4 с образованием 4-арил-2-фтор-3-гидрокси-2-(замещенный бензил) бутановой кислоты, имеющей структурную формулу 5



где Ar, Ar<sub>1</sub>, R и R<sub>1</sub> имеют значения, определенные выше, и конфигурация групп  $\text{ArCRR}_1\text{CH(OH)-}$  и  $-\text{CF(CO}_2\text{H)}\text{CH}_2\text{Ar}_1$  присоединенных к связи, обозначенной "а", представляет собой преимущественно R, S или S, R, или их смесь; и осуществление взаимодействия соединения формулы 5 с сульфонилогалогенидом и вторым основанием.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что первое основание выбирают из группы, состоящей из гидроксида щелочного металла, гидроксида щелочно-земельного металла, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксида щелочного металла, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксида щелочно-земельного металла, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксида таллия (I), гидроксида таллия (I), гидрида щелочного металла, алкиллития и ариллития, а второе основание представляет собой третичный амин, выбранный из группы, состоящей из три (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)амин, пиридина и замещенного пиридина.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная стадия фторирования включает взаимодействие соединения формулы 2 с фторирующим агентом, выбранным из группы, состоящей из фтора, диэтиламиносератрифторида, 1-фтор-4-гидрокси-1, 4-дiazониабисцикло [2, 2, 2] октан бис(тетрафторбората), N-фторпиридинийпиридин гептафтордигбората, N-фторбензолсульфонида, N-фтор-3,3-диметил-2,3-дигидро-1,2-бензотиазол-1,1-диоксида и N-фтороксатиазинондиоксида.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная стадия восстановления включает взаимодействие соединения формулы 3 с восстанавливающим агентом, выбранным из группы, состоящей из борогидрида, замещенного гидрида алюминия, комплекса C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксида алюминия с C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> спиртом и водорода, в присутствии катализатора на основе благородного металла.

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная стадия омыления включает взаимодействие соединения формулы 4 с основанием, выбранным из группы, состоящей из карбоната щелочного металла, карбоната щелочно-земельного металла, гидроксида щелочного металла, гидроксида щелочно-земельного металла, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксида щелочного металла, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксида щелочно-земельного металла, карбоната таллия (I), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксида таллия (I) и гидроксида таллия (I).

6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что сульфонилогалогенид выбирают из группы, состоящей из алкилсульфонилогалогенида и арилсульфонилогалогенида.

7. Способ по п.1, отличающийся тем, что R представляет водород и R<sub>1</sub> представляет изопропил или циклопропил, или R и R<sub>1</sub> представляют метил, или R и R<sub>1</sub> взятые вместе с углеродным атомом, к которому они присоединены, образуют циклопропильную группу;

Ar представляет фенил, необязательно замещенный одной - тремя группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп;

Ar<sub>1</sub> представляет 3-феноксифенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп,

3-бифенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп,



C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп,

3-бензилфенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп,

3-бензоилфенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп.

R<sub>2</sub> представляет C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что Ar представляет 4-хлорфенил, 4-фторфенил, 4-(трифторметокси) фенил или 4-этоксифенил и Ar<sub>1</sub> представляет 4-фтор-3-феноксифенил или 3-феноксифенил.

9. Способ по п. 7, отличающийся тем, что второе основание представляет собой третичный амин, выбранный из группы, состоящей из три (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил)амин, пиридина и замещенного пиридина;

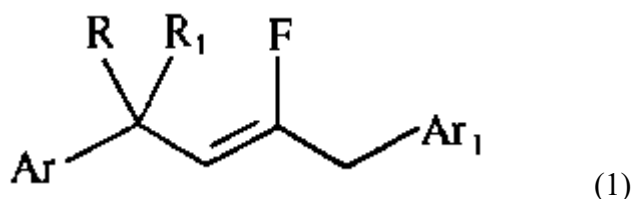
указанная стадия фторирования включает взаимодействие соединения формулы 2 с, по крайней мере, примерно одним молярным эквивалентом фторирующего агента, выбранного из группы, состоящей из фтора, диэтиламиносератрифторида, 1-фтор-4-гидрокси-1, 4-дiazониабисцикло [2, 2, 2] октанбис (тетрафторбората), N-фторпиридиний-пиридингептафтордибората, N-фторбензолсульфонимида, N-фтор-3, 3-диметил-2, 3-дигидро-1, 2-бензотиазол-1, 1-диоксида и N-фторокса-тиазиондиоксида, в присутствии, по крайней мере, примерно одного молярного эквивалента первого основания, которое выбирают из группы, состоящей из гидроксида щелочного металла, гидроксида щелочноземельного металла, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксида щелочного металла, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксида щелочноземельного металла, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксида таллия (I), гидроксида таллия (I), гидроксида щелочного металла, алкиллития и ариллития, в присутствии первого растворителя, при температуре приблизительно в интервале от -15 до +100°C;

указанная стадия восстановления включает взаимодействие соединения формулы 3 с, по крайней мере, примерно одним молярным эквивалентом восстанавливающего агента, выбранного из группы, состоящей из борогидрида, замещенного гидрида алюминия, комплекса C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксида алюминия с C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-спиртом и водорода, в присутствии катализатора на основе благородного металла, при температуре в интервале от -50 до +80°C, в присутствии второго растворителя;

указанная стадия омыления включает взаимодействие соединения формулы 4 с, по крайней мере, примерно одним молярным эквивалентом основания, выбранного из группы, состоящей из карбоната щелочного металла, карбоната щелочно-земельного металла, гидроксида щелочного металла, гидроксида щелочноземельного металла, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксида щелочного металла, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксида щелочноземельного металла, карбоната таллия (I), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксида таллия (I) и гидроксида таллия (I), а затем с, по крайней мере, примерно одним молярным эквивалентом кислоты, при температуре в интервале от -15 до +80°C, в присутствии третьего растворителя, и

указанное взаимодействие с сульфонилгалогенидом осуществляют с, по крайней мере, примерно одним молярным эквивалентом сульфонилгалогенида, выбранного из группы, состоящей из алкилсульфонилхлорида и арилсульфонилхлорида, и, по крайней мере, примерно одним молярным эквивалентом второго основания при температуре в интервале от 0 до 130°C в присутствии четвертого растворителя.

10. Способ получения фторолефинового соединения, имеющего структурную формулу 1



где R представляет водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, и R<sub>1</sub> представляет C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

галогеналкил или циклопропил, или R и R<sub>1</sub> взятые вместе с углеродным атомом, к которому они присоединены, образуют циклопропильную группу;

Ar представляет фенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп, или

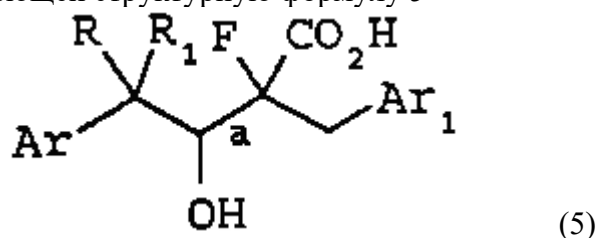
1- или 2-нафтил, необязательно замещенный одной - тремя группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп;

Ar<sub>1</sub> представляет феноксифенил, необязательно замещенный одной-пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп,

бифенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп,

бензилфенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп, или бензоилфенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп;

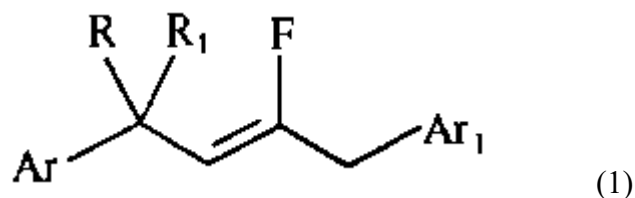
и конфигурация групп ArCRR<sub>1</sub>- и -CH<sub>2</sub>Ar<sub>1</sub> у двойной связи является преимущественно взаимно трансконфигурацией, который (способ) включает осуществление взаимодействия 4-арил-2-фтор-3-гидрокси-2-(замещенный бензил) бутановой кислоты, имеющей структурную формулу 5



где Ar, Ar<sub>1</sub> R и R<sub>1</sub> имеют значения, определенные выше, и конфигурация групп ArCRR<sub>1</sub> CH(OH)- и -CF(CO<sub>2</sub>H) CH<sub>2</sub>Ar<sub>1</sub> присоединенных к связи, обозначенной "a", представляет собой преимущественно R, S или S, R или их смесь, с сульфонилгалогенидом и основанием.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что сульфонилгалогенид выбирают из группы, состоящей из алкилсульфонилхлорида и арилсульфонилхлорида, и основание является третичным амином.

12. Способ получения фторолефинового соединения, имеющего структурную формулу 1



где R представляет водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, и

R<sub>1</sub> представляет C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкил или циклопропил, или R и R<sub>1</sub>, взятые вместе с углеродным атомом, к которому они присоединены, образуют циклопропильную группу;

Ar представляет фенил, необязательно замещенный одной - тремя группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп, или

1- или 2-нафтил, необязательно замещенный одной - тремя группами, независимо

выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп;

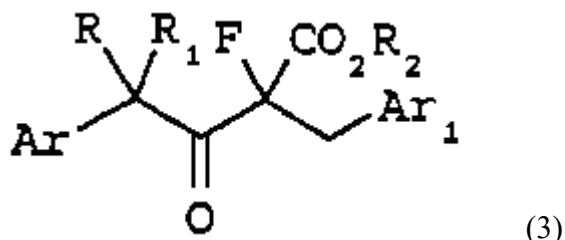
Ar<sub>1</sub> представляет феноксифенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп,

бифенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп,

бензилфенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп, или

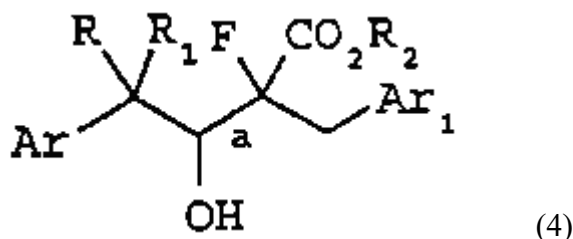
бензоилфенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп;

и конфигурация групп ArCRR<sub>1</sub>- и -CH<sub>2</sub>Ar<sub>1</sub> у двойной связи является преимущественно взаимно трансконфигурацией, который (способ) включает восстановление 4-арил-2-фтор-3-оксо-2-(замещенный бензил) бутаноата, имеющего структурную формулу 3



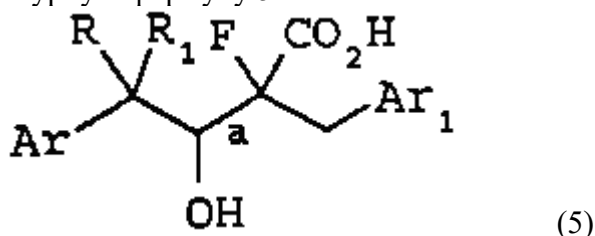
(3)

где R<sub>2</sub> представляет C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил и Ar, Ar<sub>1</sub>, R и R<sub>1</sub> имеют значения, определенные выше, с образованием 4-арил-2-фтор-3-гидрокси-2-(замещенный бензил) бутаноата, имеющего структурную формулу 4



(4)

где Ar, Ar<sub>1</sub>, R, R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> имеют значения, определенные выше, и конфигурация групп ArCRR<sub>1</sub> CH(OH)- и -CF(CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>) CH<sub>2</sub>Ar<sub>1</sub> присоединенных к связи, обозначенной "а", представляет собой преимущественно R, S или S, R или их смесь; омыление соединения формулы 4 с образованием 4-арил-2-фтор-3-гидрокси-2-(замещенный бензил) бутановой кислоты, имеющей структурную формулу 5



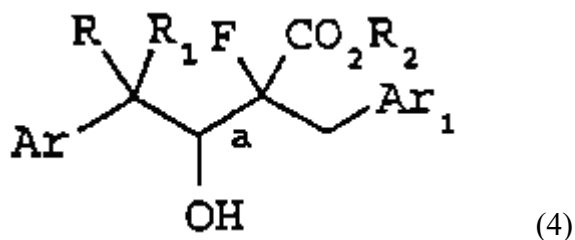
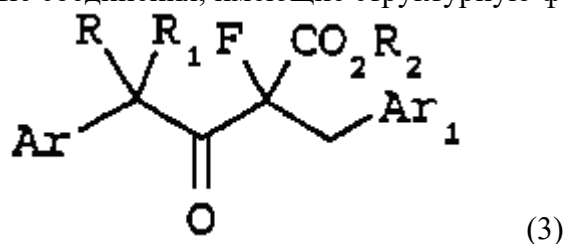
(5)

где Ar, Ar<sub>1</sub>, R и R<sub>1</sub> имеют значения, определенные выше, и конфигурация групп ArCRR<sub>1</sub> CH(OH)- и -CF(CO<sub>2</sub>H) CH<sub>2</sub>Ar<sub>1</sub> присоединенных к связи, обозначенной "а", представляет собой преимущественно R, S или S, R или их смесь; взаимодействие соединения формулы 5 с сульфонилгалогенидом и основанием.

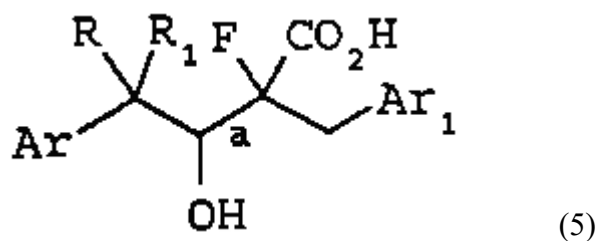
13. Способ по п.12, отличающийся тем, что указанная стадия восстановления включает взаимодействие соединения формулы 3 с восстанавливающим агентом, выбранным из группы, состоящей из борогидрида, замещенного гидрида алюминия,

комплекса C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксида алюминия с C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> спиртом и водорода, в присутствии катализатора на основе благородного металла; указанная стадия омыления включает взаимодействие соединения формулы 4 с основанием, выбранным из группы, состоящей из карбоната щелочного металла, карбоната щелочноземельного металла, гидроксида щелочного металла, гидроксида щелочноземельного металла, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксида щелочного металла, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксида щелочноземельного металла, карбоната таллия (I), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксида таллия (I) и гидроксида таллия (I); сульфонилогалогенид выбирают из группы, состоящей из алкилсульфонилхлорида и арилсульфонилхлорида, и основание представляет собой третичный амин.

14. Промежуточные соединения, имеющие структурную формулу



ИЛИ



где R представляет водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, и

R<sub>1</sub> представляет C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкил или циклопропил, или R и R<sub>1</sub>, взятые вместе с углеродным атомом, к которому они присоединены, образуют циклопропильную группу;

Ar представляет фенил, необязательно замещенный одной - тремя группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп, или

1- или 2-нафтил, необязательно замещенный одной - тремя группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп;

Ar<sub>1</sub> представляет феноксифенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп,

бифенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп,

бензилфенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо

выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп или

бензоилфенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп; и

R<sub>2</sub> представляет C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил и его оптические изомеры и диастереомеры.

15. Соединение по п. 14, в котором R представляет водород и R<sub>1</sub> представляет изопропил или циклопропил, или R и R<sub>1</sub> представляют метил, или R и R<sub>1</sub>, взятые вместе с углеродным атомом, к которому они присоединены, образуют циклопропильную группу;

Ar представляет фенил, необязательно замещенный одной - тремя группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп;

Ar<sub>1</sub> представляет 3-феноксифенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп,

3-бифенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп,

3-бензилфенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп, или

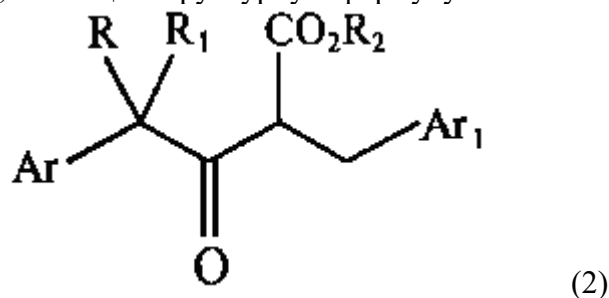
3-бензоилфенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп; и

R<sub>2</sub> представляет C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил.

16. Соединение по п. 15, в котором Ar представляет 4-хлорфенил, 4-фтор-фенил, 4-(трифторметокси) фенил или 4-этоксифенил; и

Ar<sub>1</sub> представляет 4-фтор-3-феноксифенил или 3-феноксифенил.

17. Соединение, имеющее структурную формулу 2:



где R представляет C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, и

R<sub>1</sub> представляет C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкил или циклопропил, или R и R<sub>1</sub>, взятые вместе с углеродным атомом, к которому они присоединены, образуют циклопропильную группу;

Ar представляет фенил, необязательно замещенный одной - тремя группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп, или

1- или 2-нафтил, необязательно замещенный одной - тремя группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп;

Ar<sub>1</sub> представляет феноксифенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкоксигрупп,

бифенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильных групп,

$C_1$ - $C_4$  алкоксигрупп или  $C_1$ - $C_4$  галогеналкоксигрупп,

бензилфенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена,  $C_1$ - $C_4$  алкильных групп,  $C_1$ - $C_4$  галогеналкильных групп,  $C_1$ - $C_4$  алкоксигрупп или  $C_1$ - $C_4$  галогеналкоксигрупп, или

бензоилфенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена,  $C_1$ - $C_4$  алкильных групп,  $C_1$ - $C_4$  галогеналкильных групп,  $C_1$ - $C_4$  алкоксигрупп или  $C_1$ - $C_4$  галогеналкоксигрупп; и

$R_2$  представляет  $C_1$ - $C_6$  алкил; и его оптические изомеры.

18. Соединение по п. 17, в котором  $R$  и  $R_1$  представляют метил, или  $R$  и  $R_1$ , взятые с углеродным атомом, к которому они присоединены, образуют циклопропильную группу;

$Ar$  представляет фенил, необязательно замещенный одной - тремя группами, независимо выбранными из атомов галогена,  $C_1$ - $C_4$  алкильных групп,  $C_1$ - $C_4$  галогеналкильных групп,  $C_1$ - $C_4$  алкоксигрупп или  $C_1$ - $C_4$  галогеналкоксигрупп;

$Ar_1$  представляет 3-феноксифенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена,  $C_1$ - $C_4$  алкильных групп,  $C_1$ - $C_4$  галогеналкильных групп,  $C_1$ - $C_4$  алкоксигрупп или  $C_1$ - $C_4$  галогеналкоксигрупп,

3-бифенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена,  $C_1$ - $C_4$  алкильных групп,  $C_1$ - $C_4$  галогеналкильных групп,  $C_1$ - $C_4$  алкоксигрупп или  $C_1$ - $C_4$  галогеналкоксигрупп,

3-бензилфенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена,  $C_1$ - $C_4$  алкильных групп,  $C_1$ - $C_4$  галогеналкильных групп,  $C_1$ - $C_4$  алкоксигрупп или  $C_1$ - $C_4$  галогеналкоксигрупп; или

3-бензоил фенил, необязательно замещенный одной - пятью группами, независимо выбранными из атомов галогена,  $C_1$ - $C_4$  алкильных групп,  $C_1$ - $C_4$  галогеналкильных групп,  $C_1$ - $C_4$  алкоксигрупп или  $C_1$ - $C_4$  галогеналкоксигрупп; и

$R_2$  представляет  $C_1$ - $C_4$  алкил.

19. Соединение по п. 18, в котором  $Ar$  представляет 4-хлорфенил, 4-фторфенил, 4-(трифторметокси) фенил или 4-этоксифенил; и

$Ar_1$  представляет 4-фтор-3-феноксифенил или 3-феноксифенил.

Составитель описания  
Ответственный за выпуск

Журина Г.А.  
Арипов С.К.