

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043158**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.27

(21) Номер заявки
202091920

(22) Дата подачи заявки
2018.06.04

(51) Int. Cl. **C07C 29/40** (2006.01)
C07D 301/26 (2006.01)
A01N 43/653 (2006.01)
A01P 3/00 (2006.01)
C07D 249/12 (2006.01)

(54) УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

(31) **201831008255**

(32) **2018.03.06**

(33) **IN**

(43) **2020.10.27**

(86) **PCT/IB2018/053974**

(87) **WO 2019/171161 2019.09.12**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЮПЛ ЛТД (IN)

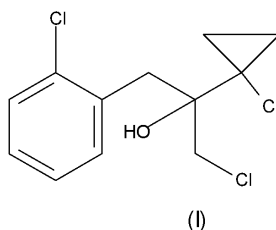
(72) Изобретатель:
**Шелке Сантош Ганпат, Видхалдас
Талати Пареш (IN), Шрофф Джайдев**

**Раджникант, Шрофф Викрам
Раджникант (AE)**

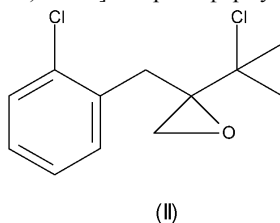
(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(56) **CN-A-107628928
US-A-5099040
CN-A-106749057
DE-A1-4030039
DE-A1-3942240
US-A-4913727**

(57) В данном изобретении описан способ получения смеси 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола формулы (I)



и 2-(1-хлорциклопропил)-2-[(2-хлорфенил)метил]оксирана формулы (II)

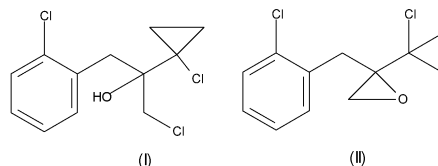


включающий реакцию Гриньяра 2-хлорбензилгалогенида с 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном, которую проводят при температуре от 0 до 100°C в системе растворителей, содержащей метилтетрагидрофуран и толуол в соотношении от 1:5 до 5:1. Изобретение также относится к способу получения протиоконазола, включающему: (а) реакцию Гриньяра 2-хлорбензилгалогенида с 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном в системе растворителей, содержащей метилтетрагидрофуран и толуол в соотношении от 1:5 до 5:1; (b) введение в реакцию продукта стадии (а) с 1,2,4-триазолом с образованием 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола и (с) введение в реакцию продукта стадии (b) с серой с образованием протиоконазола. Кроме того, изобретение относится к применению системы растворителей, содержащей метилтетрагидрофуран и толуол в соотношении от 1:5 до 5:1, для получения смеси 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола и 2-(1-хлорциклопропил)-2-[(2-хлорфенил)метил]оксирана.

B1**043158****043158****B1**

Область применения изобретения

Настоящее изобретение относится к получению промежуточных соединений для триазольных фунгицидов. В частности, настоящее изобретение относится к получению смеси 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола, представленного соединением формулы (I) и 2-(1-хлорциклопропил)-2-[(2-хлорфенил)метил]оксирана, представленного соединением формулы (II). Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения протиоконазола, а также к применению системы растворителей, содержащей метилтетрагидрофуран и толуол, для получения вышеуказанной смеси соединений формул (I) и (II).



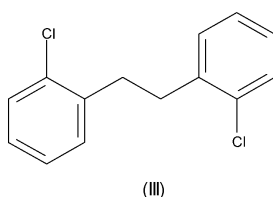
Предпосылки создания изобретения

Производное пропан-2-ола формулы (I) и производное оксирана формулы (II) представляют собой ценные промежуточные соединения для получения триазольных фунгицидов. Одним из таких примеров триазольного фунгицида является протиоконазол. Протиоконазол представляет собой ингибитор биосинтеза стеролов и системный фунгицид, обладающий защитным, лечебным, эрадикационным и длительным действием.

В патенте США № US 4913727 описано получение 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола соединения формулы (I) и 2-(1-хлорциклопропил)-2-[(2-хлорфенил)метил]оксирана соединения формулы (II) посредством реакции 2-хлорбензилбромида с магниевыми хлопьями в диэтиловом простом эфире с получением бром-[(2-хлорфенил)метил]магния, который далее вступает в реакцию с 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном в диэтиловом простом эфире. Однако диэтиловый простой эфир не является приемлемым растворителем для промышленных производственных процессов по причине опасности воспламенения и трудностей обработки.

В публикации US 5099040 описан способ получения соединения формулы (I) и соединения формулы (II) посредством реакции 2-хлорбензилхлорида с магниевыми хлопьями в присутствии толуола и тетрагидрофурана с получением хлор-[(2-хлорфенил)метил]магния, который далее подвергают взаимодействию с 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном в толуоле и тетрагидрофуране с получением соединения формулы (I) и соединения формулы (II). Однако выход желаемого продукта часто не является удовлетворительным и нежелательный побочный продукт образуется в больших количествах. Кроме того, во время обработки реакционной массы ТГФ теряется в водной фазе по причине его высокой растворимости в воде. Это вызывает проблемы с утилизацией водных отходов и делает способ экономически нерентабельным.

Авторы настоящего изобретения отметили, что большое количество димера 1-хлор-2-[2-(2-хлорфенил)этил]бензола соединения формулы (III) получают с соблюдением указанной выше системы растворителей.



Следовательно, известные способы получения соединения формулы (I) и соединения формулы (II) могут не подходить для крупномасштабного производства по таким причинам, как недостаточный выход, условия реакций и образование большого количества нежелательных побочных продуктов. Принимая во внимание значимость соединений формулы (I) и соединения формулы (II) для получения соединений с фунгицидной активностью, существует потребность в усовершенствованном способе получения таких соединений.

Цели изобретения

Целью настоящего изобретения является обеспечение улучшенного способа получения смеси производного пропан-2-ола формулы (I) и производного оксирана формулы (II).

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение улучшенного способа получения протиоконазола.

Целью настоящего изобретения является обеспечение экономичного способа получения соединений формулы (I) и соединений формулы (II), в котором используется несмешивающийся с водой растворитель, который можно легко восстановить.

Изложение сущности изобретения

В настоящем изобретении предложен способ получения смеси 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-

хлорфенил)пропан-2-ола (соединение формулы (I)) и 2-(1-хлорциклопропил)-2-[(2-хлорфенил)метил]оксирана (соединение формулы (II)), включающий реакцию Гриньяра 2-хлорбензилгалогенида с 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном, причем указанную реакцию проводят при температуре от 0 до 100°C в системе растворителей, содержащей метилтетрагидрофуран и толуол в соотношении от 1:5 до 5:1.

В предпочтительном варианте осуществления вышеуказанного способа 2-хлорбензилгалогенид представляет собой 2-хлорбензилхлорид.

В настоящем изобретении также предложен способ получения протиоконазола, включающий:

а) реакцию Гриньяра 2-хлорбензилгалогенида с 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном в системе растворителей, содержащей метилтетрагидрофуран и толуол в соотношении от 1:5 до 5:1;

б) введение в реакцию продукта стадии (а) с 1,2,4-триазолом с образованием 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола и

с) введение в реакцию продукта стадии (б) с серой с образованием протиоконазола.

Кроме того, в изобретении предложено применение системы растворителей, содержащей метилтетрагидрофуран и толуол в соотношении от 1:5 до 5:1, для получения смеси 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола и 2-(1-хлорциклопропил)-2-[(2-хлорфенил)метил]оксирана.

Подробное описание сущности изобретения

Неожиданно было обнаружено, что 1-хлор-2-[3-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-2-метилпропил]бензол, представленный соединением формулы (I), и 2-(1-хлорциклопропил)-2-[(2-хлорфенил)метил]оксиран, представленный соединением формулы (II) или их смесь могут быть получены посредством реакции Гриньяра 2-хлорбензилгалогенида с 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном, причем реакцию проводят в системе растворителей, содержащей метилтетрагидрофуран.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что способ, обладающий признаками изобретения, существенно снижает образование соединения формулы III в качестве побочного продукта. Благодаря такому преимуществу способ, обладающий признаками изобретения, подходит для промышленного производства протиоконазола.

Авторы настоящего изобретения также отметили, что растворители, используемые в настоящем способе, могут быть восстановлены и переработаны, что делает способ более рентабельным в промышленном отношении.

Авторы настоящего изобретения далее отметили, что определенные соединения формулы (I) и соединения формулы (II) или их смесь являются важными промежуточными соединениями для многообещающих соединений с фунгицидной активностью.

Таким образом, в настоящем изобретении предложен способ получения 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола (соединение формулы (I)) и 2-(1-хлорциклопропил)-2-[(2-хлорфенил)метил]оксирана (соединение формулы (II)) или их смеси путем введения в реакцию 2-хлорбензилгалогенида с 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном, причем реакцию проводят в системе растворителей, содержащей метилтетрагидрофуран.

В одном варианте осуществления система растворителей по настоящему изобретению содержит по меньшей мере другой растворитель.

В одном варианте осуществления система растворителей по настоящему изобретению содержит по меньшей мере другой растворитель, выбранный из растворителей, приемлемых для реагентов Гриньяра.

В другом варианте осуществления система растворителей по настоящему изобретению содержит, по меньшей мере, другой растворитель, выбранный из алифатических или ароматических углеводородов.

В предпочтительном варианте осуществления система растворителей по настоящему изобретению содержит, по меньшей мере, другой растворитель, выбранный из ароматических углеводородов.

В еще одном варианте осуществления алифатические растворители включают гексаны и гептаны.

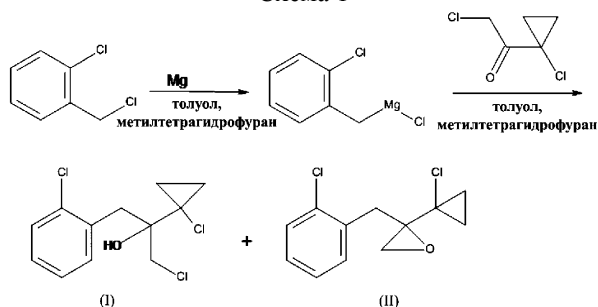
В другом варианте осуществления ароматические растворители включают толуол и ксилол.

В предпочтительном варианте осуществления система растворителей по настоящему изобретению содержит толуол.

Соответственно, одним аспектом настоящего изобретения является обеспечение способа получения соединений формулы (I) и соединений формулы (II) или их смеси посредством реакции Гриньяра 2-хлорбензилгалогенида с 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном в системе растворителей, содержащей метилтетрагидрофуран.

В другом варианте осуществления предложен способ получения соединения формулы (I) и соединения формулы (II) или их смеси, включающий реакцию Гриньяра 2-хлорбензилхлорида и магния в системе растворителей, содержащей метилтетрагидрофуран, с получением комплекса магния с последующей реакцией с 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном.

Ход способа согласно изобретению можно проиллюстрировать на схеме 1, как показано ниже:



В одном варианте осуществления система растворителей по настоящему изобретению включает метилтетрагидрофуран и толуол.

В одном варианте осуществления соотношение метилтетрагидрофурана и толуола находится в диапазоне от 1:5 до 5:1.

В предпочтительном варианте осуществления соотношение метилтетрагидрофурана и толуола находится в диапазоне от 1:3 до 3:1.

В одном варианте осуществления используемые в реакции растворители восстанавливают и перерабатывают.

В одном варианте осуществления реакцию Гриньяра проводят путем одновременного добавления 2-хлорбензилхлорида и магния.

В одном варианте осуществления реакцию Гриньяра проводят путем последовательного добавления магния и 2-хлорбензилхлорида.

В одном варианте осуществления реакцию проводят при температуре от 0 до 100°C.

В предпочтительном варианте осуществления реакцию проводят при температуре от 0 до 40°C.

В одном варианте осуществления способ, обладающий признаками изобретения, позволяет получить соединение формулы (III) в количестве менее 5%. В предпочтительном варианте осуществления способ, обладающий признаками изобретения, позволяет получить соединение формулы III в количестве менее 3%. В предпочтительном варианте осуществления способ, обладающий признаками изобретения, позволяет получить соединение формулы III в количестве менее 1%.

В одном варианте осуществления способ, обладающий признаками изобретения, может дополнительно включать катализаторы или другие растворители, которые являются традиционными для проведения реакций Гриньяра.

Другой аспект настоящего изобретения состоит в том, чтобы обеспечить способ получения противо-конзола. Этот аспект также может иметь один или более вариантов осуществления, описанных выше.

Каждый из описанных выше вариантов осуществления также может применяться к данному аспекту. Такие варианты осуществления следует рассматривать как предпочтительные признаки одного или всех аспектов, описанных выше в настоящем документе.

Соответственно, в одном варианте осуществления предложен способ получения протиоконазола, включающий:

- a) реакцию Гриньяра 2-хлорбензилгалогенида с 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном в системе растворителей, содержащей метилтетрагидрофуран;
- b) применение продукта стадии a) для получения протиоконазола.

В одном варианте осуществления применение продукта стадии а) для получения протиоконазола включает введение в реакцию продукта стадии а) с 1,2,4-триазолом с получением 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола и введение в реакцию продукта этой стадии с серой с образованием протиоконазола.

Соответственно, в одном варианте осуществления предложен способ получения протиоконазола, включающий:

- с) реакцию Гриньяра 2-хлорбензилгалогенида с 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном в системе растворителей, содержащей метилтетрагидрофуран;
- d) реакцию продукта стадии а) с 1,2,4-триазолом с образованием 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола и
- е) реакцию продукта стадии b) с серой с образованием протиоконазола.

В одном варианте осуществления система растровителей по настоящему изобретению содержит, по меньшей мере, другой растровитель.

В одном варианте осуществления система растворителей по настоящему изобретению содержит, по меньшей мере, другой растворитель, выбранный из растворителей, приемлемых для реагентов Гриньяра.

В другом варианте осуществления система растворителей по настоящему изобретению содержит, по меньшей мере, другой растворитель, выбранный из алифатических или ароматических углеводородов.

В предпочтительном варианте осуществления система растворителей по настоящему изобретению содержит, по меньшей мере, другой растворитель, выбранный из ароматических углеводородов.

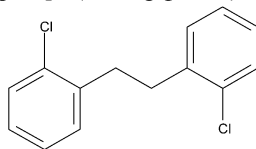
В еще одном варианте осуществления алифатические растворители включают гексаны и гептаны.

В другом варианте осуществления ароматические растворители включают толуол и ксилол.

В предпочтительном варианте осуществления система растворителей по настоящему изобретению содержит толуол.

Было обнаружено, что протиоконазол, полученный с использованием способа настоящего изобретения, по существу не содержит димерной примеси формулы III.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении дополнительно предложен протиоконазол, по существу не содержащий 1-хлор-2-[2-(2-хлорфенил)этил]бензол формулы III



(III)

В контексте данного документа термин "по существу не содержит" означает, что протиоконазол содержит менее 10%, предпочтительно менее 5% и наиболее предпочтительно менее 3% соединения 1-хлор-2-[2-(2-хлорфенил)этил]бензола формулы III.

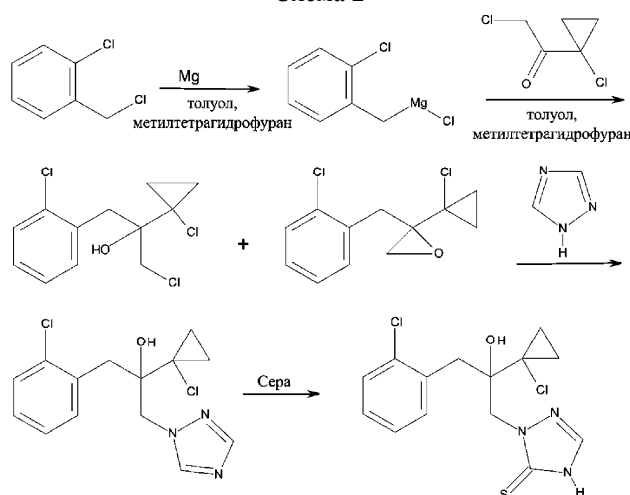
В одном варианте осуществления способ, обладающий признаками изобретения, позволяет получить соединение формулы (III) в количестве менее 5%.

В предпочтительном варианте осуществления способ, обладающий признаками изобретения, позволяет получить соединение формулы III в количестве менее 3%.

В другом предпочтительном варианте осуществления способ позволяет получить соединение формулы III в количестве менее 1%.

Ход способа согласно изобретению в данном варианте осуществления можно проиллюстрировать на схеме 2, как показано ниже:

Схема 2



В предпочтительном варианте осуществления предложен способ получения протиоконазола, включающий:

а) реакцию Гриньяра 2-хлорбензилхлорида с 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном в системе растворителей, содержащей метилтетрагидрофуран;

б) введение в реакцию продукта стадии (а) с 1,2,4-триазолом и основанием в органическом растворителе с образованием 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола и

с) введение в реакцию продукта стадии (б) с порошком серы в органическом растворителе с образованием протиоконазола.

В одном из вариантов осуществления реакцию Гриньяра на стадии (а) проводят в системе растворителей, содержащей толуол и метилтетрагидрофуран, причем соотношение метилтетрагидрофурана и толуола находится в диапазоне от 1:5 до 5:1

В предпочтительном варианте осуществления соотношение метилтетрагидрофурана и толуола для стадии (а) реакции находится в диапазоне от 1:3 до 3:1.

В одном варианте осуществления реакцию Гриньяра стадии (а) проводят путем одновременного добавления 2-хлорбензилхлорида и магния.

В другом варианте осуществления реакцию Гриньяра на стадии (а) проводят путем последовательного добавления магния и 2-хлорбензилхлорида.

Реакцию с 1,2,4-триазолом стадии (б) проводят известными способами.

В настоящем изобретении реакция стадии (б) достигается путем введения в реакцию продукта ста-

дии (а) с 1,2,4-триазолом в органическом растворителе в присутствии основания.

В одном варианте осуществления приемлемое основание для стадии (b) выбрано из органического или неорганического основания.

Предпочтительно основание выбрано из гидроксидов щелочных или щелочно-земельных металлов, карбонатов щелочных металлов или аминов.

В другом предпочтительном варианте осуществления основание для стадии (b) выбрано из карбоната щелочных металлов, такого как карбонат калия, карбонат натрия.

В одном варианте осуществления приемлемый органический растворитель для осуществления проведения (b) способа выбран из простых эфиров, гликолей, тетрагидрофурана, диоксана или полярных растворителей, таких как N-метилпирролидон, диметилсульфоксид или диметилформамид.

В предпочтительном варианте осуществления органический растворитель для проведения стадии (b) способа выбран из полярных растворителей, таких как N-метилпирролидон, диметилсульфоксид или диметилформамид.

Реакцию с серой на стадии (с) проводят известными способами.

В настоящем изобретении реакция с серой на стадии (с) достигается путем введения в реакцию продукта стадии (b) с порошком серы в органическом растворителе.

В одном варианте осуществления приемлемый органический растворитель для проведения стадии (с) способа выбран из полярных растворителей, таких как N-метилпирролидон, диметилсульфоксид или диметилформамид.

В соответствии с другим аспектом в изобретении предложено применение системы растворителей в соответствии с настоящим изобретением для получения соединений формулы (I) и соединений формулы (II) или их смеси.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ применения системы растворителей, содержащей метилтетрагидрофуран, для получения протиоконазола.

Следовательно, в данном варианте осуществления в настоящем изобретении также предложен протиоконазол, полученный способом, который протекает через промежуточные соединения 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ол или 2-(1-хлорциклопропил)-2-[(2-хлорфенил)метил]оксиран или их смесь, причем указанные промежуточные соединения получают путем введения в реакцию в реакцию 2-хлорбензилгалогенида с 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном в системе растворителей, содержащей метилтетрагидрофуран.

В одном из вариантов осуществления изобретение обеспечивает использование системы растворителей, содержащей метилтетрагидрофуран, для получения соединений формулы (I) и соединений формулы (II) или их смеси.

В другом варианте осуществления в изобретении предложено применение системы растворителей, содержащей толуол и метилтетрагидрофуран, для получения соединений формулы (I) и соединений формулы (II) или их смеси.

В предпочтительном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено применение системы растворителей, содержащей толуол и метилтетрагидрофуран, для получения соединений формулы (I) и соединений формулы (II) или их смеси, причем указанный способ включает реакцию Гриньяра 2-хлорбензилхлорида и магний для получения комплекса магния в указанной системе растворителей с последующей реакцией с 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предложено применение системы растворителей, содержащей толуол и метилтетрагидрофуран, для получения протиоконазола, который по существу не содержит соединение формулы III.

Настоящее изобретение более конкретно объясняется приведенными ниже примерами. Однако следует понимать, что объем настоящего изобретения никоим образом не ограничен примерами. Любой специалист в данной области поймет, что настоящее изобретение включает приведенные ниже примеры и дополнительно может быть модифицировано и изменено в пределах технического объема настоящего изобретения.

Примеры

Следующие примеры, описанные ниже, служат для иллюстрации вариантов осуществления настоящего изобретения и не ограничивают объем настоящего изобретения.

Пример 1. Получение 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксирана и 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола (в соответствии с настоящим изобретением)

К перемешиваемой смеси магниевых хлопьев (29,0 г, 1,2 моль) и иода (2,0 г, 0,0157 моль) в толуоле (68 мл) и 2-метилтетрагидрофуране (32 мл) по каплям добавляли смесь 2-хлорбензилхлорида (163,0 г, 1,0 моль) в толуоле (230 мл) и 2-метилтетрагидрофуране (110 мл) при 20-30°C. Реакционную смесь охлаждали до 0-10°C и к ней по каплям добавляли 1-хлор-1-хлорацетилциклопропан (153 г, 0,95 моль) в 2-метилтетрагидрофуране (40 мл) и толуоле (120 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь толуола и 2-метилтетрагидрофурана упаривали при пониженном давлении и реакционную массу охлаждали до 10°C. К реакционной массе добавляли воду (350 мл), а затем соляную кислоту (30%, 170 г) и перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Органический слой отделяли, сушили и упа-

ривали при пониженном давлении с получением 247 г смеси 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксирана и 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола. Неочищенную массу 247 г проанализировали как содержащую 54,02% 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксирана и 14,06% 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола. Соответственно, выход составляет 70,8% в расчете на 1-хлор-1-хлорацетилциклопропан. Содержание димера: 3,5%.

Пример 2. Получение 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксирана и 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола (сравнительный пример в соответствии с US 5099040)

Смесь магниевых хлопьев (17,0 г, 0,708 моль) и иода (0,5 г) обрабатывали толуолом (80 мл), тетрагидрофураном (20 мл) и 2-хлорбензилхлоридом (1 г, 0,006 моль) при 20°C. Смесь 2-хлорбензилхлорида (97,0 г, 0,60 моль) в толуоле (338 мл) и тетрагидрофуране (42 мл) добавляли к нему по каплям в течение 5 ч при 50-55°C. После завершения добавления смеси давали прореагировать в течение 30 мин при 50-55°C. Реакционную смесь охлаждали до 20°C, а непрореагировавший магний декантировали. В декантированную реакцию смесь по каплям добавляли 1-хлор-1-хлорацетилциклопропан (89 г, 0,58 моль) в течение 45 мин при 20-30°C, и реакцию смесь дополнительно перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в раствор концентрированной серной кислоты (24 г) и воды (170 г) в течение 30 мин при 0-20°C. Органический слой отделяли и промывали водой. Органический слой сушили и упаривали при пониженном давлении с получением смеси 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксирана и 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола. Неочищенную массу 145 г проанализировали как содержащую 27,69% 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксирана и 10,36% 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола. Соответственно, выход составляет 49,92% в расчете на 1-хлор-1-хлорацетилциклопропан. Содержание димера: 28,84%.

В приведенной ниже табл. 1 описаны примеры 3-11, полученные в соответствии с настоящим изобретением. Пример 2 представляет собой сравнительный образец, полученный с использованием в качестве растворителей ТГФ и толуола.

Таблица 1

Пример №	1-Хлор-2-(хлорметил)бензол (г)	1-Хлор-1-хлорацетилциклопропан (г)	2-Метилтетрагидрофуран : толуол (мл)	Производное оксирана (%)	Производное пропанола (%)	Димер (%)
2 (сравнительный пример)	98	89	62 : 418*	27,69	10,36	28,84
3	164	158	260 : 584	77,04	7,84	4,21
4	164	150	330 : 696	74,15	8,7	3,86
5	164	157	260 : 584	68,33	16,31	3,69
6	163	155	209 : 627	70,00	10,2	3,9
7	163	155	166 : 668	69,16	7,47	3,95
8	163	155	334 : 502	69,03	9,17	5,00
9	163	155	246 : 590	68,65	8,82	4,05
10	163	155	166 : 668	72,5	9,9	3,65
11	163	155	135 : 699	73,5	8,5	4,2

*Используемый растворитель представляет собой тетрагидрофуран:толуол

Из приведенной выше таблицы очевидно, что способ согласно настоящему изобретению привел к преимуществу высокого выхода продукта. Пример 2 (сравнительный пример) приводит к получению большого количества димера в качестве побочного продукта, что делает способ непригодным.

Пример 12. Получение протиоконазола

Стадия а) Получение 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксирана и 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола

При соблюдении способа примера 1 получали смесь 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксирана и 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола.

Стадия б) Получение 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола

Смесь 1,2,4-триазола (431 г), карбоната калия (861 г) в диметилформамиде (ДМФ) (704 г) нагревают до 80-85°C в течение 1,0 ч. К этой смеси по каплям добавляют 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ол и 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксиран (577 г) в ДМФ (450 г) и реакцию смесь нагревают до 80-85°C в течение 3 ч. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют с получением остатка. Полученный таким образом остаток промывают частями ДМФ а затем фильтрат упаривают при пониженном давлении с получением неочищенной массы. Затем неочищенную массу растворяют в толуоле (900 г) и воде (700 г) при непрерывном перемешивании при 65-70°C в течение 1,0 ч. Полученную смесь охлаждают и отфильтровывают. Полученный фильтрат упаривают при пониженном давлении и затем кристаллизуют из изопропанола с получением 314 г 2-(1-хлорциклопропил)-

1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола.

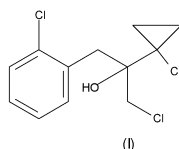
Стадия с) Получение протиоконазола

Смесь ДМФ (80,0 г), 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола (80,0 г) и серы (21,0 г) нагревают при 160-165°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до 20°C, а непрореагировавшую серу отфильтровывают. Фильтрат упаривают при пониженном давлении. К остатку добавляют толуол (350,0 г) и раствор щелочи (7,0%, 200 г) и перемешивают в течение 30 мин при 70°C. Слои разделяют. К водному слою добавляют толуол (350,0 г) и раствор подкисляют с помощью 15,0% HCl до pH 4-5. Смесь охлаждают до 5°C и образовавшееся твердое вещество промывают водой, а затем толуолом (100,0 г). Неочищенное твердое вещество кристаллизуют в метаноле (100,0 г) после обработки древесным углем с получением 70,0 г (чистота 98,0%) протиоконазола.

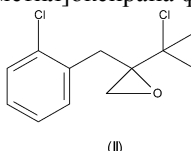
Настоящее изобретение более конкретно объясняется приведенными выше примерами. Однако следует понимать, что объем настоящего изобретения никоим образом не ограничен примерами. Любой специалист в данной области поймет, что настоящее изобретение включает вышеупомянутые примеры и дополнительно может быть модифицировано и изменено в пределах технического объема настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения смеси 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола формулы (I)



и 2-(1-хлорциклопропил)-2-[(2-хлорфенил)метил]оксирана формулы (II)



включающий реакцию Гриньяра 2-хлорбензилгалогенида с 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном, причем указанную реакцию проводят при температуре от 0 до 100°C, отличающийся тем, что указанную реакцию проводят в системе растворителей, содержащей метилтетрагидрофуран и толуол в соотношении от 1:5 до 5:1.

2. Способ по п.1, в котором 2-хлорбензилгалогенид представляет собой 2-хлорбензилхлорид.

3. Способ получения протиоконазола, включающий:

(а) реакцию Гриньяра 2-хлорбензилгалогенида с 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном в системе растворителей, содержащей метилтетрагидрофуран и толуол в соотношении от 1:5 до 5:1;

(b) введение в реакцию продукта стадии (а) с 1,2,4-триазолом с образованием 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола и

(с) введение в реакцию продукта стадии (b) с серой с образованием протиоконазола.

4. Применение системы растворителей, содержащей метилтетрагидрофуран и толуол в соотношении от 1:5 до 5:1, для получения смеси 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола и 2-(1-хлорциклопропил)-2-[(2-хлорфенил)метил]оксирана.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2