



MD 1255 C2

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 1255⁽¹³⁾ C2
(51) Int. Cl.⁶: C 07 C 25/24, 17/00

(12) BREVET DE INVENȚIE

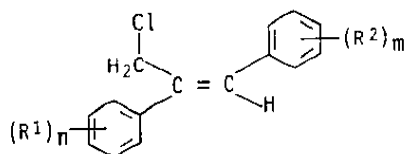
(21) Nr. depozit: 95-0079 (22) Data depozit: 1994.12.13 (31) Nr.: P 39 23 674.9; P 39 36 823,8 (32) Data: 18.07.1989; 04.11.1989 (33) Țara: DE (41) Data publicării cererii: 1996.06.30, BOPI nr. 6/96	(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 1999.06.30, BOPI nr. 6/99
(71) Solicitant: BASF AG, DE (72) Inventatori: HICKMANN, Eckhard, DE; SEELE, Rainer, DE; KOBER, Reiner, DE; ISAK, Heinz, DE; GOTZ, Norbert, DE; ZIERKE, Thomas, DE (73) Titular: BASF AG, DE	

(54) Z-1,2-Diarilalilcloruri

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la diarilalilclorurile aplicate în calitate de produse intermediare în procesul obținerii compușilor cu proprietăți fungicide și antimicotice farmacologic active.

Sunt revendicate Z-1,2-diarilalilclorurile cu formula generală (I):



2
(I),
in care R¹ și R² fiecare independent unul de altul semnifică hidrogen, halogen, alchil inferior, halogenalchil inferior, alcoxi inferior, halogenalcoxi inferior, fenil nesubstituit sau substituit prin halogen, halogenalchil inferior; n și m semnifică 1, 2 sau 3.

5
Rezultatul tehnic constă în obținerea diarilalilclorurilor cu randament înalt și puritate maximă a izomerilor.

10
Revendicări: 1

15

MD 1255 C2

MD 1255 C2

3

Descriere:

Invenția se referă la diarilalilclorurile aplicate în calitate de produse intermediare în procesul obținerii compușilor cu proprietăți fungicide și antimicotice farmacologic active.

5 Este notoriu faptul că compușii care manifestă acțiuni specifice sau farmacologice în multe cazuri depind de amplasarea geometrică anumită a unor grupe funcționale anumite. De exemplu, printre agenții fungicizi activi o activitate deosebit de înaltă în calitate de remedii de protecție a plantelor posedă în primul rând compușii cu configurație Z (vezi regula Can, Inhold și Prelog) de consecutivitate a substituenților, adică compușii în care fenilii nesubstituiți sau substituiți se află în poziție - trans unul față de altul.

10 Sunt cunoscuți compușii intermediari obținuți prin halogenare radicală a compușilor diarilpropenici corespunzători [1], [3], [4] sau prin acidulare cu reacție ulterioară de substituție [2], care nu posedă o astfel de configurație.

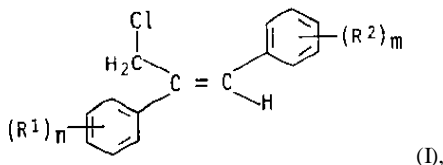
15 Conform stadiului tehnicii alcoolii arilsubstituiți în condițiile acide ale reacției, de exemplu cu aplicarea acidului sulfuric în mediul organic, pot fi transferați în olefine arilsubstituite corespunzătoare sau stireni.

Este cunoscut de asemenea faptul că reacțiile similare pot fi efectuate, folosind acceptori de apă, de exemplu, acetanhidridă. Cu toate acestea, pentru realizarea reacțiilor de descompunere, de regulă, se cer temperaturi înalte. În aceste condiții se obține un raport insuficient de E- și Z-izomeri față de amplasarea arilului față de legătura dublă.

20 Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este obținerea celui mai activ Z-izomer, care nu conține impurități de E-izomer.

Compușii cu formula (I) având configurația Z a resturilor fenolice față de legătura dublă în stare pură nu au fost cunoscuți.

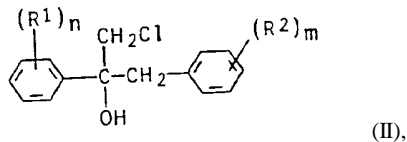
25 Astfel, conform prezentei invenții se propun Z-1,2-diarilalilcloruri cu formula I



30 in care R¹ și R² independent unul de celălalt reprezintă hidrogen, halogen, alchil inferior, halogen-alchil inferior, alcoxi inferior, halogen alcoxi inferior, fenil, nesubstituit sau substituit prin halogen, halogen-alchil inferior; n și m semnifică 1, 2 sau 3.

Rezultatul tehnic constă în obținerea Z-izomerului cu un înalt grad de puritate.

35 Z-1,2-diarilalilclorurile cu formula generală (I) se obțin la deshidratarea clorhidrinelor cu formula II



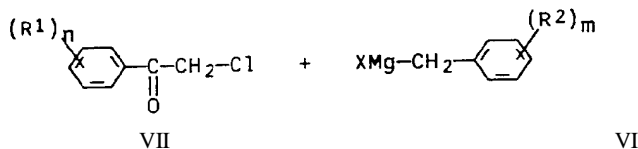
35 in care R¹ și R², n și m au valoarea indicată mai sus, într-un dizolvant inert, care reprezintă un eter sau un ester al acidului carbonic în prezența anhidridei acidului carbonic sau a unui acid organic sau anorganic la temperatura de până la 50°C.

40 Procedul asigură o stereoselectivitate înaltă pentru obținerea 1,2-diarilalilclorurii cu configurație Z. De regulă, la realizarea variantelor preferențiale de efectuare a procedurii propus, raportul Z:E constituie 8:1—15:1. Este surprinzător de înaltă și regioselectivitatea, cu care are loc înlăturarea apei, deoarece se poate prevedea faptul că în calitate de reacție adițională într-o măsură mai intensivă va avea loc reacția descompunerii apei în direcția catenei laterale de clorometil, formând compuși clorvinildiarilici. În continuare pot fi suprimate așa reacții concurente, ca reacția de substituție a apei
45 în locul înlăturării ei. Acilarea scontată a grupeii alcoolice, de asemenea, lipsește efectiv.

MD 1255 C2

4

Clorhidrinele cu formula generală II sunt notorii și pot fi obținute, de exemplu, conform revetelor DE 2851086 A, EP 47594 A sau EP 15757 A cu randamente bune ale reacției de unire a compușilor benzilici Griniar VI cu ω-clor-acetofenonele VII conform următoarei scheme a reacției:



5

(x = Cl, Br)

În ce privește procedeul de obținere a Z-alil-clorurilor este rațională efectuarea reacției dehidratării printr-un procedeu cu o treaptă, adică se obține la început clorhidrina în eter dietilic și în soluția dietileterică obținută se adaugă acid anorganic, de exemplu, de sulf concentrat, și anhidrida acidului carbonic la temperatura de -10-0°C.

În plus, clorhidrina se poate obține nu numai în formă de soluție hidrică ca rezultat al sintezei descrise mai sus, ci și prin eliminarea ei din stadiul precedent, adică din alcoxilatul de magneziu prin adăugarea unor cantități echimolare de acid, de exemplu, sulfuric, cu deshidratare ulterioară.

Conform acestor procedee, este rațională adăugarea treptată a anhidridei acidului carbonic, devenind posibilă reprimarea într-o măsură considerabilă a procesului O-acilării clorhidrinei în avantajul procesului de deshidratare.

Reacția propusă de deshidratare a clorhidrinelor II se efectuează într-un eter sau ester în calitate de diluant. În cazul folosirii eterilor neciclici preferențiali sunt eterii cu numărul de atomi de oxigen de cel puțin 2, de exemplu, eterii glicolilor și alcoolilor alifatici cu masa moleculară mică, de exemplu, eterul etilenglicoldimetilic sau dietilic. Deosebit de avantajoși s-au dovedit a fi eterii ciclici, de exemplu, THF și, în particular, dioxanul. Pentru îmbunătățirea solvizei la temperaturi joase, de exemplu, mai mici de circa 10°C, se pot adăuga cantități neînsemnate de diluanți aprotonici, de exemplu, de etilacetat, halogen-hidrocarburi, cum sunt metilenclorura sau THF, de exemplu, la dioxan în calitate de diluant.

Pentru prezentul procedeu esterii deosebit de avantajoși s-au dovedit a fi eterii acizilor carbonici alifatici cu masa moleculară mică, în particular, ai celor monocarbonici, cu alcoolii alifatici cu masa moleculară mică, noțiunea de alcoolii cu masă moleculară mică conținând alcoolii cu numărul de atomi de C de la unu până la șase. În calitate de exemple de eteri pot fi numiți eterul etilic al acidului acetic, eterul etilic al acidului formic, eterul metilic al acidului propionic, eterul metilic al acidului butiric, eterul metilic sau etilic al acidului izobutiric, de preferință fiind etilacetatul.

Cantitățile de diluanți nu joacă un rol dominant și variază în limite largi. Ele, de regulă, constituie circa 1-50% de greutate, în particular 2,5-10% de greutate, calculând pentru clorhidrină II. Cantități mai mari de diluanți sunt, de asemenea, posibile. Pentru deshidratare se pot, de asemenea, folosi amestecurile de diluanți menționați, de exemplu, în revendicările 1-5 ale prezentei invenții, raportul componentelor având posibilitatea să varieze în limite largi, de la 10:1 până la 1:10. În scopul realizării unor randamente înalte la o unitate de timp și a părților înalte de Z-izomeri se recomandă adăugarea unui aditiv în cantități de 5-20% de greutate, calculând pentru dioxan.

În calitate de acceptor al apei în masa de reacție se adaugă anhidrida acidului carbonic. În particular, se aplică așa anhidride ale acizilor monocarbonici alifatici cu masa moleculară mică, cum este acetanhidrida, anhidrida acidului propionic, butiric și izobutiric. Însă se pot folosi și anhidridele acizilor dicarbonici aromatici sau alifatici, de exemplu, a acizilor malonic, maleic, succinic sau ftalic.

În reacția de deshidratare se folosesc, de regulă, 0,5-3, în particular, 1-2 echivalenți molari de anhidridă, calculând pentru clorhidrină II. Este posibilă, de asemenea, folosirea cantităților mari, însă ele nu dau nici un fel de avantaje suplimentare.

Rezultate deosebit de avantajoase se obțin prin combinarea dioxanului și/sau THF în calitate de diluant și acetanhidridă și acid sulfuric sau, în cazul folosirii eterului etilic, a acidului acetic în calitate de diluant în combinație cu anhidrida acidului izobutiric și a acidului sulfuric.

Deshidratarea se realizează în condiții acide de reacție, pentru crearea cărora se folosesc acizi obișnuiți, de exemplu, așa acizi organici de sulf, cum este cel trifluormetansulfonic, metansulfonic, para-toluensulfonic sau naftalinsulfonic, și în particular, așa acizi minerali concentrați, ca cel de clor, fosfor, și în particular, de sulf cu concentrația de 30-99,9%, de preferință 50-99%, sau oleum. În cazul folosirii acizilor cu un conținut mai mare de apă, de regulă, se folosește o cantitate mai mare de anhidridă a acidului carbonic.

MD 1255 C2

5

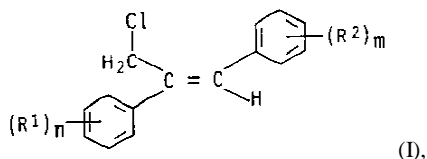
Acidul se folosește într-o cantitate catalitică, stehiometrică sau excedentă, calculând pentru compusul II. Sunt de preferință cantități de circa 0,01-4 echivalenți molari, calculând pentru compusul II. În cazul folosirii oleumului, este rațională folosirea unor cantități mai mici, 0,05-1 echivalenți molari, calculând pentru compusul II.

5 Varianta avantajoasă de realizare a prezentului procedeu constă în aceea că în calitate de acceptor al apei în locul anhidridei acidului carbonic se folosește cetena propriu-zisă sau în combinație, calculând pentru compusul II, cu cantități stehiometrice sau catalitice de acid carbonic alifatic. În acest caz este rațională plasarea în reactor a acidului carbonic, de exemplu, a unui alifatic cu masa moleculară mică din cei menționați mai sus, și adăugarea în amestecul de reacție a cetenei gazoase sau în clorhidrina diluată în diluant se adaugă cetena gazoasă fără aditiv al acidului carbonic. Cantitatea cetenei adăugate corespunde cantităților sus-menționate de anhidridă a acidului carbonic.

10 Pentru realizarea părților înalte de Z-izomeri se recomandă efectuarea deshidratării la temperaturi minime, adică la temperaturi de până la circa 50°C, de preferință fiind -25- +40°C, în particular -25 - +30°C.

15 De regulă, deshidratarea se efectuează sub presiune obișnuită. Efectuarea reacției sub presiune ridicată sau scăzută este, de asemenea, posibilă și ridicarea presiunii în unele cazuri poate conduce la mărirea randamentului într-o unitate de timp.

Z-1,2-Diarilalilclorurile, obținute conform procedurii descrise, ele având formula generală I:



25 în care R¹ și R², independent unul de celălalt, reprezintă hidrogen, halogen, alchil C₁₋₇, halogenalchil C₁₋₅, alcoxi C₁₋₅, halogenalcoxi C₁₋₅ sau radical aromatic nesubstituit sau substituit prin unu-trei resturi, indicate pentru radicalii R¹ și R², și n egal cu 1, 2 sau 3, de asemenea, constituie obiect al prezentei invenții.

În formula I indicii n și m, de preferință, reprezintă 1. Substituții R¹ și R² în această formulă, independent unul de celălalt, reprezintă, în particular,

hidrogen;

halogen, de exemplu, fluor, clor, brom, iod, de preferință, clor și fluor;

30 alchil C₁₋₇ ramificat sau neramificat, de exemplu, metil, etil, propil, 1-metiletil, butil, 1-metilpropil, 2-metilpropil, 1,1-dimetiletil, pentil, 1-metilbutil, 2-metilbutil, 3-metilbutil, 1,1-dimetilpropil, 1,2-dimetilpropil, 2,2-dimetilpropil, 1-etilpropil, hexil, 1-metilpentil, 2-metilpentil, 3-metilpentil, 4-metilpentil, 1,1-dimetilbutil, 1,2-dimetilbutil, 1,3-dimetilbutil, 2,2-dimetilbutil, 2,3-dimetilbutil, 3,3-dimetilbutil, 1-etilbutil, 2-etilbutil, 1,1,2-trimetilpropil, 1,2,2-trimetilpropil, 1-etil-1-metilpropil, 1-etil-2-metilpropil; halogenalchil C₁₋₆, de exemplu, fluormetil, difluormetil, trifluormetil, clordifluormetil, diclorfluormetil, triclorometil, 1-fluoretil, 2-fluoretil, 2,2-difluoretil, 2,2,2-trifluoretil; 2-clor-2,2-difluoretil, 2,2-diclor-2-fluoretil, 2,2,2-tricloretil, pentafluoretil, de preferință trifluormetil;

35 alcoxi C₁₋₅, de exemplu, metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi, 1,1-dimetiletoxi, de preferință, metoxi, etoxi și propoxi;

40 halogenalcoxi C₁₋₅, de exemplu, difluormetoxi, trifluormetoxi, clordifluormetoxi, diclorfluormetoxi, 1-fluoretoxi, 2-fluoretoxi, 2,2-difluoretoxi, 1,1,2,2-tetrafluoretoxi, 2,2,2-trifluoretoxi, 2-clor-1,1,2-trifluoretoxi, pentafluoretoxi, de preferință trifluormetoxi;

45 rest aromatic, de exemplu, fenil nesubstituit sau substituit de o dată, două, trei ori prin R³, care are valoare preferențială, indicată pentru R¹ sau R², adică care reprezintă hidrogen, halogen, alchil C₁₋₇ ramificat sau neramificat, halogenalchil C₁₋₆, alcoxi C₁₋₅ sau halogenalcoxi C₁₋₅.

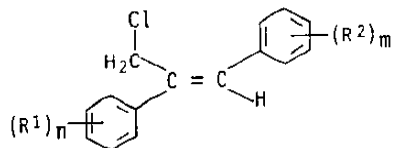
Sunt de preferință R¹ care reprezintă 2-F și R² care reprezintă 2-Cl.

În comparație cu Z-1,2-diarilalilclorurile cunoscute din brevetul DE 3218129 A; A-1,2-diarilalilclorurile cu formula generală I au avantaje surprinzătoare. Pe lângă epoxidarea lor foarte simplă până la diariloxiranele cu formula generală V, trebuie menționat și acel avantaj că, datorită stereoselectivității epoxidării, se obțin nu amestecuri de izomeri de oxiran, ceea ce are loc în cazul cand drept material inițial sunt Z-1,2-diarilalilbromidele cunoscute, dar oxiranele, ale căror arili au amplasare transoidală.

Pot exista tipuri de substituie indicate, de exemplu, în tabelul 1:

MD 1255 C2

6



5

Tabelul 1

Nr. compusului	(R ¹) _n	(R ²) _m	T _{top.} (°C), 1H-RNM (ppm)
1.1	3-Cl	3-Cl	
1.2	4-Cl	2,4-diCl	
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-diCl	
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-diCl	
1.13	4-F	3-CF ₃	
1.14	4,5-diCl	2-CH ₃	
1.15	4-C ₆ H ₅ O	2-Cl	
1.16	4-Cl	2-Cl	79-82

10 Determinarea raportului de izomeri Z:E în di-arylalilclorurile I se efectuează într-un mod cunoscut, de exemplu, prin CLVM (cromatografia lichidă de viteză mare), prin cromatografia gazoasă sau prin metodele spectrometriei-1H-RNM, aplicând Z- și E-izomeri puri pentru compararea și standardizarea raporturilor corespunzătoare de componente izomere ale amestecului.

Obținerea agenților fungicizi activi III și IV pe baza materialelor inițiale, ele fiind di-arylalilcloruri I și clorhidrine II, este reprodusă în schema reacției, prezentată mai jos:

15

MD 1255 C2

8

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-diCl	
2.13	4-F	3-CF ₃	
2.14	4,5-diCl	2-CH ₃	
2.15	4-C ₆ H ₅ O	2-Cl	
2.16	4-Cl	2-Cl	

În cazul sintezei a) primul stadiu, adică stadiul de substituie, corespunde ultimului stadiu de sinteză b). Este rațională efectuarea procesului deshidratării și procesul ulterior de substituie printr-un procedeu cu un stadiu fără eliminarea și purificarea produsului intermediar II.

5 În scopul epoxidării compușilor III este rațională folosirea excedentului mare de acid extramaleic, care se obține *in situ* prin interacțiunea a 5-30, în particular a 5-10 echivalenți molari de anhidridă de acid maleic, calculând pentru compusul III, cu soluția peroxidului de hidrogen în cantități mai mici decât cele stehiometrice, calculând pentru anhidrida acidului maleic. De regulă, se folosește raportul molar de anhidridă cu peroxid de hidrogen de 1,5-10, în particular de 2-4. De preferință se folosește
10 soluție hidrică de peroxid de hidrogen cu concentrația de 30-50%.

Temperatura reacției pentru procesul epoxidării este de 0-100°C, în particular 20-80°C.

Epoxidarea se efectuează în prezența diluantului aprotic polar. În calitate de astfel de diluanți se pot folosi, de exemplu, așa halogenhidrocarburi, ca diclorometanul, diclorețanul, clorbenzenul sau clortoluenul, sau așa hidrocarburi aromatice, ca benzenul, toluenul sau xilenul. Cantitatea de diluant
15 nu are o importanță decisivă. De regulă, ea constituie 5-50, în particular 10-20 procente de greutate, calculând pentru olefină.

Conform acestui procedeu de epoxidare se pot obține randamente considerabil mai mari de azolimetiloxirane IV decât conform procedurii descris în brevetul DE 3218129 A.

20 Stadiile separate ale sintezei sunt descrise în următoarele exemple.

Exemplul 1

Obținerea substanțelor inițiale II

1-clor-2-(4-clorfenil)-3-(2-clorfenil)propan-2-ol

25 La 9,7 g (0,404 moli) de talaș de magneziu în 20 ml de eter dietilic absolut la 24-36°C timp de 5 min se adaugă 5,0 g (0,031 moli) de 2-clorbenzilclorură. După ce începe reacția, se adaugă pe picături 200 ml soluție de eter dietilic absolut și 50,2 g (0,31 moli) de 2-clorbenzilclorură. Apoi continuă încălzirea masei la temperatura de deflegmare timp de încă 10 min. În atmosfera azotului se decantează magneziul excedent. Soluția Griniar obținută în consecință se amplacează într-un reactor la 0°C. Apoi la ea se adaugă pe picături 55,7 g (0,3 moli) de para-clor- ω -cloracetofenonă, diluată în 350 ml de toluen, și se prelungește amestecarea masei la temperatura de 0°C timp de încă 1,5 ore. La
30 temperatura de circa 2-6°C masa de reacție se adaugă pe picături în 1,5 l de soluție concentrată de amoniac clorurat. După extragerea cu eter metilbutil terț. cu prelucrare ulterioară obișnuită se obțin 92,9 g (randament 99%, gradul de puritate conform datelor CLVI este de 62,8%) de 1-clor-2-(4-clorfenil)-3-(2-clorfenil)propan-2-ol în formă de ulei brut, care propriu-zis se supune reacției
35 ulterioare. Pentru determinarea produsului s-a efectuat recristalizarea din n-hexan.

Temperatura de topire: 64-69°C.

Exemplele 2-5 și exemplele de comparare I-IV

Deshidratarea clorhidrinelor II

40 Z-3-clor-2-(4-clorfenil)-1-(2-clorfenil)propen

(Compusul nr. 1.16 conform tabelului 1)

La temperatura de -2°C în 60 g (0,2 moli) de alcool clorurat, descris în exemplul 1, în 230 ml de dioxan și 23 ml de THF se adaugă 24,5 g (0,24 moli) de acetanhidridă. Apoi în masă se adaugă pe picături 2,36 g (0,024 moli) de acid sulfuric concentrat. După amestecare timp de 3 ore la 0°C conform datelor CLVÎ, efectiv tot materialul inițial a intrat în reacție.
45

Apoi la 0°C timp de 30 min se adaugă amestec din soluție de sodiu clorurat obținută și soluție de sodiu caustic cu concentrația de 50% pentru stabilirea valorii pH-ului de 8-9.

În final se usucă faza organică și se concentrează în vid, după ce ea se poate utiliza pentru reacțiile ulterioare fără o purificare suplimentară.

50 Randamentul constituie 55,7 g (Z/E=9,1/1) de ulei brut, care după recristalizarea din n-hexan dă un Z-izomer pur cu Ttop. de 79-82°C.

MD 1255 C2

9

În mod analogic se poate obține Z-1,2-diarilalilcloruri conform tabelului 1.
Z-3-clor-2-(4-fluorfenil)-1-(2-clorfenil)propen
(Exemplul nr. 1.6 conform tabelului 1)

- 5 1-clor-2-(4-fluorfenil)-3-(2-clorfenil)-propan-2-olul, obținut prin reacția de unire conform lui Griniar a 2-clorbenzilmaagneziului clorurat cu para-fluor- ω -cloracetofenonă și aplicat în calitate de materie primă cu gradul de puritate conform datelor CLVÎ de 78-87°C, în condițiile reacțiilor descrise în tabelul 2, s-a supus reacției, după cum este descris în exemplul 2. Partea de Z- și E-izomeri s-a determinat prin procedeul de cromatografie lichidă de viteză mare (procentul relativ necorectat de suprafață).

10

Tabelul 3

Deshidratarea 1-clor-2-(4-fluorfenil)propan 2-olului



(configurația Z)

Exemplul	Diluantul	Reagenții acizi	Cantitatea II (g/moli)	Temp. (°C)	Durata (min)	Randamentul Z-I (%)	Raportul Z/E	Literatura
3	20 ml dioxan 2 ml THF	0,2 g H ₂ SO ₄ conc. 2,3 g acetanhidridă	5/0,018	-2	60	58	9,2	
4	20 ml dioxan 2 ml THF	0,2 g H ₂ SO ₄ conc. 2,3 g acetanhidridă	5/0,018	25	30	55	6,5	
5	20 ml etilacetat	0,2 g H ₂ SO ₄ conc. 3 g anhidridă de acid izobutiric	5/0,018	25	30	50	7,7	
Exemplu de comparație								
I	20 ml dioxan 2 ml THF	0,2 g H ₂ SO ₄ conc. sau 2,3 g anhidridă	5/0,018	25	50	nu este conversie		
II	20 ml etilacetat 2 ml THF	0,2 g H ₂ SO ₄ conc. 2,3 g acetilclorură	5/0,018	40	30	23 ^{b)}	6,8	Ann. chim. phys. [11] 6,313 (1936)
III	50 ml acid formic		10/0,036	100	50	8,3	3,8	J. Am. Chem. Soc. 2204 u. 2208 (1938)

Continuare

IV	50 g toluen 80 ml ciclohexan	2 g p-toluen-sulfacid	50/0,18	deflegm.	150	46,5	4,5	Naturwiss. 44,584 (1957)
V	15 g acetanitril	75 mg p-toluen-sulfacid	7,56·10 ⁻³	50	180	nu este conversie		Tetrahedro nr. 26, 4277-4286

- 15 a) după analogie cu referirile indicate;
b) 19% de substanță eliminată, 13% de acilat, format prin grupa funcțională OH în clorhidrina II.

Exemplul 6

Obținerea clorhidrinei și procesul deshidratării *in situ*

20

1-clor-2-(4-fluorfenil)-3-(2-clorfenil)propan-2-ol

La 36,0 g (1,5 moli) de talaș de magneziu în 200 ml de eter dietilic se adaugă pe picături 170 g (1,0 moli) soluție de 2-clorbenzilclorură în 400 ml de eter dietilic. Apoi la -10°C se adaugă pe picături 155 g (0,9 moli) soluție de para-fluor- ω -cloracetofenonă în 450 ml de eter dietilic și încă două ore se amestecă la 25°C.

25

Apoi la -10°C se adaugă pe picături 49,0 g (0,5 moli) de acid sulfuric concentrat în 300 ml de eter dietilic. Se încălzește până la temperatura de 25°C și se aspiră din sarea căzută. Soluția eterică brută obținută se folosește pentru reacția indicată mai jos.

Z-3-clor-2-(4-fluorfenil)-1-(2-clorfenil)propen

MD 1255 C2

10

În 525 ml de soluție brută descrisă mai sus, care conține circa 134,5 g de clorhidrină (0,45 moli), la -10°C se adaugă 8,0 g (0,08 moli) de acid sulfuric concentrat, după ce timp de 2 ore se adaugă 57,1 g (0,56 moli) de acetanhidridă. Sarea căzută se separă prin filtrare. Alilclorura brută obținută în urma opăririi diluantului din filtrat se folosește pentru substituirea triazolică sau pentru epoxidare.

5

Exemplul 7

Varianta cetenică

Z-3-clor-2-(4-fluorfenil)-1-(2-clorfenil)propen

La 0°C prin amestecul inițial de 250 ml dioxan, 25 ml de THF, 12,4 g de acid acetic (0,2 moli) și 69 g (0,23 moli) de 1-clor-2-(4-fluorfenil)-3-(2-clorfenil)propan-2-ol brut, obținut în urma reacției Griniar conform exemplului 1, timp de circa 1 oră se trec 43 g (1,02 moli) de cetenă. După prelucrarea obișnuită a produsului pe baza CLVÎ se obține un randament, care practic se egalează cu randamentul obținut în cazul folosirii anhidridei în conformitate cu exemplul 2. Raportul Z-izomerilor și E-izomerilor pentru tipul dat de efectuare a reacției constituie circa 11:1.

15

Exemplele 8 și 9

Obținerea azolimetiloxiranelor IV conform sintezei a)

Z-3-(1,2,4-triazol-1-il)-2-(4-clorfenil)-1-(2-clorfenil)-propen

În soluția de 11,5 g (0,17 moli) de triazol în 150 ml de dimetilformamidă se adaugă 6,6 g de hidroxid de sodiu și, amestecând, se încălzesc până la temperatura de circa 70°C până în momentul când se formează o soluție străvezie. Apoi se răcește până la 10°C, după ce timp de o oră se adaugă pe picături 49,5 g de Z-3-clor-2-(4-clorfenil)-1-(2-clorfenil)propen în formă de produs brut, obținut conform exemplului 2, în 50 ml de dimetilformamidă. Masa se amestecă încă 4 ore la temperatură de cameră.

25

Se adaugă 200 ml de apă și se extrage multiplu cu eter metil-butil terțiar. Fazele organice strânse se spală, se usucă și se concentrează în vid. După recristalizare din eter metil-butil terțiar și n-hexan se obțin 24,4 g de Z-3-(1,2,4-triazol-1-il)-2-(4-clorfenil)-1-(2-clorfenil)propen cu Ttop. de 106-110°C.

Cis-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-2-(4-fluorfenil)-3-(2-clorfenil)-oxiran

84 g (0,9 moli) de anhidridă de acid maleic și 6 picături de acid sulfuric concentrat în 90 ml de dicloretan împreună cu 22 g de peroxid de hidrogen cu concentrația de 50% se încălzesc până la 50°C. Se adaugă pe picături 28 g (0,089 moli) de Z-3-(1,2,4-triazol-1-il)-2-(4-fluorfenil)-1-(2-clorfenil)propen în 75 ml de dicloretan. Masa se amestecă 3 ore la temperatura indicată și apoi încă 2,5 ore la 70°C.

30

După răcirea masei de reacție produsul se aspiră din acidul maleic căzut și se scutură cu soluție de tiosulfat și soluție diluată de sodiu caustic. Faza organică uscată și opărită la maxim în vid la temperatura de circa 50°C după răcire și opărire repetată a soluției-mamă dă 14 g de produs special (ceea ce egalează cu randamentul de 50%).

35

40

Exemplele 10 și 11

Obținerea azolimetiloxiranelor IV conform sintezei b)

Cis-1-clormetil-2-(2-clorfenil)-1-(4-fluorfenil)oxiran

(compusul nr. 2.6 conform tabelului 2)

45

Se iau 56,2 g (0,2 moli) de Z-3-clor-2-(4-fluorfenil)-1-(2-clorfenil)propen în 530 ml de acid acetic rece ca gheața și se adaugă 196 g (2 moli) de anhidridă a acidului maleic. Apoi timp de 1 oră la 25°C se adaugă 68 g (1 mol) de soluție de peroxid de hidrogen cu concentrația de 50%. Masa se amestecă timp de încă 3-4 ore la 40°C, apoi timp de 10 ore la 25°C.

50

În final masa de reacție, amestecând, se introduce în 3 l de apă și 50 ml de soluție de tiosulfat de sodiu cu concentrația de 10% și apoi, dacă este necesar, din nou se adaugă soluție de tiosulfat de sodiu până la dispariția peroxidului. Precipitatul incolor obținut se aspiră și se usucă. Substanța brută obținută ca rezultat al recristalizării din n-hexan se poate folosi fără purificare (Ttop. 68-70°C).

Cis-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-2-(4-fluorfenil)-3-(2-clorfenil)oxiran

55

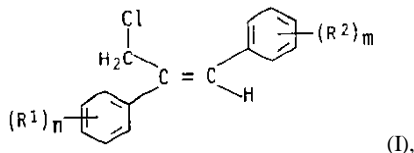
1,5 g (5 mmoli) de cis-1-clormetil-2-(2-clorfenil)-1-(4-fluorfenil)oxiran și 0,69 g (7,5 mmoli) de 1,2,4-triazolură de sodiu se amestecă timp de 5 ore la 75°C în 7 ml de DMF. După răcirea masa de reacție se neutralizează prin adăugarea unei cantități nesemnificative de acid acetic, după ce se adaugă circa 10 ml de apă, ca rezultat căzând produsul cristalic (randamentul - 1,4 g). Produsul obținut se aspiră, se spală cu apă și se usucă în vid.

MD 1255 C2

11

(57) Revendicare:

5 Z-1,2-Diarilalilcloruri cu formula generală (I)



10 in care R¹ și R² fiecare independent unul de altul semnifică hidrogen, halogen, alchil inferior, halogenalchil inferior, alcoxi inferior, halogenalcoxi inferior, fenil nesubstituit sau substituit prin halogen, halogenalchil inferior; n și m semnifică 1,2 sau 3.

Prioritatea recunoscută după elementele esențiale ale revendicării:

De la 18.07.1987

15 R¹ și R² semnifică fiecare independent unul de altul hidrogen, halogen, alchil inferior, halogenalchil inferior, alcoxi inferior, halogenalcoxi inferior, fenil substituit prin halogen, halogenalchil inferior; n și m semnifică 1,2 sau 3.

De la 04.11.1989

R¹ și R² semnifică fiecare independent unul de la altul fenil nesubstituit.

20

(56) Referințe bibliografice:

1. DE 3218129 A 1
2. DE 3218130 A 1
3. EP 196038 A
4. US 3422153 A

Șef secție: CRECETOV Veaceslav

Examinator: EGOROV Tamara

Redactor: CANȚER Svetlana