



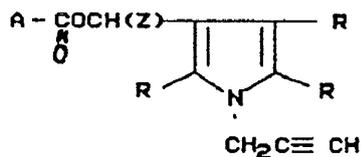
ОПИСАНИЕ  
НА ИЗОБРЕТЕНИЕ  
ПО ПАТЕНТ

ИНСТИТУТ ЗА ИЗОБРЕТЕНИЯ И РАЦИОНАЛИЗАЦИИ

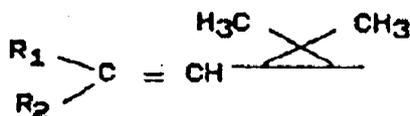
|  |   |
|--|---|
| <p>(21) Регистров № 71439<br/>(22) Заявено на 13.08.85<br/>(23) Изложбен приоритет</p> <p>Приоритетни данни<br/>(31) 8412791 (32) 14.08.84 (33) FR<br/>8506134 23.04.85 FR</p> <p>(45) Отпечатано на 30.03.93<br/>(46) Публикувано в бюл.№ 3 на 15.03.93<br/>(56) Информационни източници:<br/>JP 57-223<br/>EP 050534<br/>BE 851900</p> <p>(61) Доп. към №<br/>(62) Разд. от рег. №</p> | <p>(73) Патентоприетжател(и):<br/>Roussel-Uclaf, Paris (FR)</p> <p>(72) Изобретател(и):<br/>Jean Tessier,<br/>Vincennes<br/>Jean-Pierre Demoute<br/>Montreuil sous bois<br/>Laurent Taliani<br/>Pavillons sous bois (FR)</p> <p>(89) № на документа<br/>в страната-заявител :</p> |
|--|---|

(54) ИНСЕКТИЦИДЕН СЪСТАВ

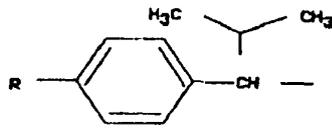
(57) Съставът намира приложение за борба с паразитите в затворени помещения, по растенията и топлокръвните животни и се отличава с висока активност. Като активно съединение съдържа пиролово производно с обща формула



в която Z означава водород, циано-, трифлуорметилова или алкилова група; R - водород, циано-, нитро-, трифлуорметилова или CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и A означава радикал с формула



в която  $R_1$  означава водород или халогенен атом;  $R_2$  - халоген или групата  $CO_2$ алк, в която алк означава алкил, съдържащ 1 до 4 въглеродни атома, или трифлуорметил, или радикал с формула



в която  $R$  означава хлор или  $CHF_2CO-$ .

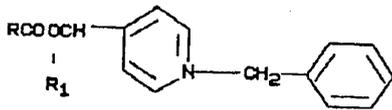
1 претенция

\_\_\_\_\_

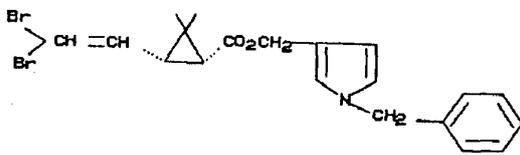
## (54) ИНСЕКТИЦИДЕН СЪСТАВ

Изобретението се отнася до инсектициден състав, предназначен за борба с паразити в затворени помещения (по-специално с домашна муха), по растенията и топлокръвните животни.

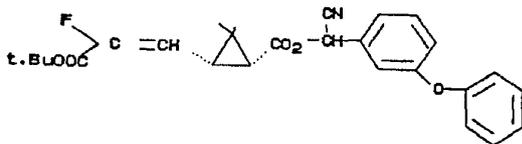
Известен е инсектициден състав /1/, активните вещества в който се включват в следната обща формула:



в която попада и съединение със следната структурна формула:



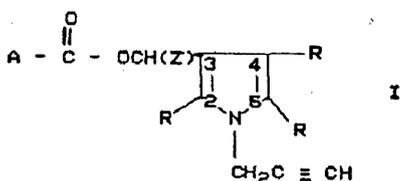
Известен е също така и инсектициден състав /2/, при който едно от многобройните активни вещества има следната формула:



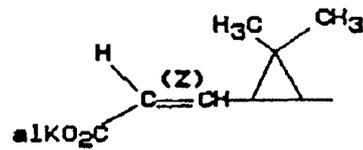
Недостатък на известните инсектицидни състави е недостатъчната им активност, по-специално срещу домашната муха.

Задачата на изобретението е да се създаде инсектициден състав на база производни на пиrola с висока инсектицидна активност, особено срещу домашната муха.

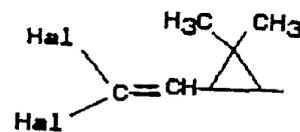
Инсектицидният състав съгласно изобретението включва като активно вещество производно на пиrola със следната обща формула:



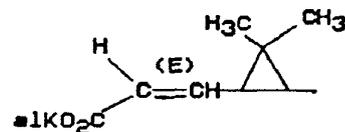
в която Z означава водороден атом, групата CN, групата C≡CH, групата CF<sub>3</sub> или алкилов радикал, съдържащ 1 до 3 въглеродни атома; R - водороден атом, цианогрупа, трифлуорметилна група, групата COO-алкил, съдържа до 3 въглеродни атома и нитрогрупа; A - група със следната обща формула:



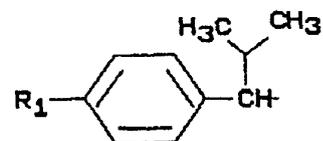
в която Hal означава халогенен атом, по-специално бром или флуор или трифлуорметилна група или



в която alk означава алкилов радикал с права или разклонена верига, съдържащ 1 до 4 въглеродни атома като двойната връзка има Z конфигурация, или



в която Hal означава халогенен атом, по-специално флуор и хлор, и alk означава алкилов радикал с права или разклонена верига, съдържаща 1 до 4 въглеродни атома, като двойната връзка е с /E/ конфигурация, или



в която R<sub>1</sub> означава хлор или групата CHF<sub>2</sub>CO- заедно с обичайните подходящи спомагателни вещества.

Като особено предпочитани между съставите съгласно изобретението могат да се посочат тези, които като активни съставки включват производни от посочената по-горе обща формула /I/, със следните наименования:

-/1-/2-пропинил/-1Н-пирол-3-ил/-метилов естер на 10-цис-/ Δ E/ -2,2-диметил-3-/3-етокси-3-оксо-2-флуор-1-пропенил/циклопропановата киселина;

-/1-/2-пропинил/-1Н-пирол-3-ил/-метилов естер на 10-цис-/ Δ Z/ -2,2-диметил-3-/3-метокси-3-оксо-1-пропенил/циклопропановата киселина;

-/1-/2-пропинил/-2-трифлуорметил-1Н-пирол-3-ил/метилов естер на 10 -цис-/ Δ E/-2,2-диметил-3-/3-етокси-3-оксо-2-флуор-1-пропенил/циклопропановата киселина;

-/1-/2-пропинил/-2-трифлуорметил-1Н-пирол-3-ил/метилов естер на 10-цис-/Δ E/-2,2-диметил-3-/3-трет. бутилокси-3-оксо-2-флуор-1-пропенил/циклопропановата киселина.

Инсектицидните състави съгласно изобретението имат интересни свойства, които определят приложението им в борбата срещу паразитите, например в борбата срещу паразитите по растенията, в почвата и при топлокръвните животни. По тази причина продуктите съгласно изобретението се използват за борба срещу насекомите, нематодите и акарите, паразитиращи по растенията и животните.

Инсектицидният състав съгласно изобретението се използва именно за борба срещу насекомите в селското стопанство, например срещу листните въшки, ларвите на пеперудите и бръмбарите. Дозите на приложение се движат от 10 до 300 г активно вещество на хектар.

Инсектицидният състав съгласно изобретението се използва по-специално и за борба срещу насекомите в жилищни и складови помещения, а именно срещу домашната муха, комарите и хлебарките. По-специално, съединенията, получени в примери 1,2,15 и 40, имат забележителни инсектицидни свойства и проявяват добра активност като контактна отрова. Съединението, получено в пример 40, е с много добри акарицидни свойства, както показват резултатите от осъществените биологични опити, изложени в текста.

Инсектицидният състав съгласно изобретението намира приложение и при борбата с нематодите, паразитиращи върху растенията.

Инсектицидният състав съгласно изобретението

се прилага и в борбата срещу акарите, паразитиращи по топлокръвните животни, например срещу кърлежите и по-специално срещу кърлежите от вида *B. cophilus*, *Hyalomma*, *Amblyomma* и *Rhipicephalus*, за борба срещу всички видове краста, а именно: саркоптийна, псороптийна и хориоптийна.

Инсектицидният състав съгласно изобретението се приготвя по обичайните методики, използвани в агрохимическата промишленост или във ветеринарното дело, както и във фуражната промишленост.

Инсектицидните състави съгласно изобретението могат да се приготвят под формата на прахове, гранули, суспензии, разтвори, емулсии, разтвори за аерозолно нанасяне, горими ленти, примамки или под формата на други продукти, използвани при този тип състави.

Освен активната съставка (производните на пиrola с посочената обща формула I), инсектицидните състави съгласно изобретението съдържат по принцип носител и/или повърхностно-активно вещество, нейонно, което осигурява равномерно диспергиране на съставките на сместа. Използваният носител може да бъде течен, като например вода, алкохол, въглеродороди или други органични разтворители, като минерално масло, растително масло или животинска мазнина; или твърд, като например талк, глина, силикати, кизелгур или горливо твърдо вещество.

За предпочитане, инсектицидните състави съгласно изобретението съдържат от 0,005 до 10 % тегл. активно вещество.

При обработката на затворени помещения инсектицидният състав съгласно изобретението може да бъде приготвен под формата на препарати, образувачи дим при употреба, например инсектицидна спирала, която е горлива или негорлива влакнеста подложка, върху която е нанесен инсектицидният състав. Той е приготвен под формата на фумигант, който след нанасяне върху негоримата подложка се поставя в нагревателен уред, например апарат за прогонване на комари. В случаите на използване на инсектицидна спирала, инертната подложка се приготвя от каша от пиретрум, прах от листата на пиретрум, прах от листата на *Mahilus Thumbergi*, прах от кедрови листа, или от дървесни стърготини (борови), от нишесте и прах от кокосов орех. Дозата на активната съставка при този случай варира от 0,03 до 1 % тегл., до

като при използване на негорима влакнеста подложка активното вещество в състава на фунгицинта варира например от 0,3 до 95% тегл.

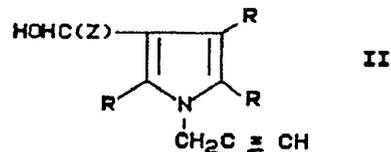
Инсектицидният състав съгласно изобретението, когато е предназначен за обработка на затворени помещения, може да бъде приготвен под формата на маслообразен препарат, с който се напоява фитилът на лампа, която след това се запалва. Концентрацията на активното вещество в готовия маслообразен препарат варира от 0,03 до 95% тегл.

Съставите съгласно изобретението, които намират приложение по-специално като акарициди или нематоциди, се приготвят по обичайните за тази цел методи. Акарицидните и нематоцидните състави също могат да бъдат приготвени под формата на прахове, гранули, суспензии, емулсии или разтвори при използване на подходящите за целта спомагателни средства. Особено предпочитани при борба с акари са тези състави, които включват като активна съставка веществата, получени в примери 38 и 40. При използване за борба с акари съставът съгласно изобретението се приготвя под формата на омокрящ се прах, под формата на течни препарати за пулверизиране върху листна маса, като съдържанието на активната съставка варира от 1 до 80% за омокрящите се прахове и от 1 до 500 г/л за течните препарати за пулверизиране върху листната маса. Друга готова форма за приложение на състава съгласно изобретението в борбата с акари са праховете за поръсване върху листната маса, съдържащи от 300 до 500 г/л активно вещество. Акарицидите и нематоцидите съгласно изобретението се прилагат в дози от 1 до 100 г активно вещество за хектар.

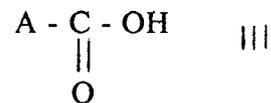
Съставите съгласно изобретението се прилагат и в борба с акари, паразитиращи върху топлокръвни животни, по-специално срещу кърлежи и въшки. В този случай съставът съгласно изобретението се включва в хранителните смеси, подходящи за съответния тип животно, като се свързват с хранителните съставки. Хранителната смеска от споменатия тип в зависимост от предназначението си може да включва кореноплодни, захари или зърнени храни, соеви хлебчета, синтетични аминокиселини, минерални соли, витамини и антибиотици. Следователно, съставът съгласно изобретението може да бъде използван за получаване на продукти, предназначени за храна на животните.

Инсектицидният състав съгласно изобретението включва като активна съставка производно на пиrola с посочената обща формула (I). Повечето от тези пиrolови производни са нови вещества и се получават по следния начин:

- при взаимодействие на алкохол със следната обща формула (II):



в която заместителите Z и R имат посочените към обща формула (I) значения, с киселина със следната обща формула (III):



или с нейно функционално производно, в която A има посочените значения. Предпочитаното в случая функционално производно на киселината с формула (III) е нейният киселинен хлорид.

Споменатото взаимодействие на алкохола с обща формула (II) и киселината с формула (III) за предпочитане се осъществява в присъствието на дициклохексилкарбодимид.

Исходните продукти с обща формула (II) се получават или като в пиrolовия пръстен се въвеждат една или повече групи или посредством тотална синтеза на това хетероциклично съединение, последвана от въвеждане на една или повече от желаните функционални групи в така получения пиrolов пръстен.

Например различните производни, включени в посочената обща формула (II) се получават по някоя от схемите, посочени по-долу. Освен това производните от общата формула (II) могат да се получат и по аналогични на посочените методи, които са известни на специалистите в тази област. Естествено, че са предпочитани онези междинни продукти от посочената обща формула (II), чието получаване е илюстрирано с примери от настоящото описание.

Когато се цели получаване на съединение от общата формула (I), в която Z означава цианог-

общата формула (I), в която Z означава цианогрупа, за предпочитане се използва вариант на споменатия по-горе общ метод, наречен метод на фрезов преход и илюстриран в пример. Този вариант се състои във взаимодействие на алдехид от общата формула (II) с киселина от общата формула (III) в присъствието на вода, на алкален цианид, под формата на воден разтвор, на непротонен разтворител, който не се смесва с водата и катализатор на фазов преход (междофазов катализатор).

Когато се цели получаването на производно от общата формула (II), в която три от заместителите R означават водороден атом, за предпочитане се използва методът, отразен на реакционни схеми 1 и 2.

На схемите, дадени по-долу, съкращенията имат следните значения:

- 5 THF - тетраhydroфуран  
 DMF - диметилформамид  
 DMSO - диметилсулфоксид  
 10 TEA - триетилацетат

Схема 1 :

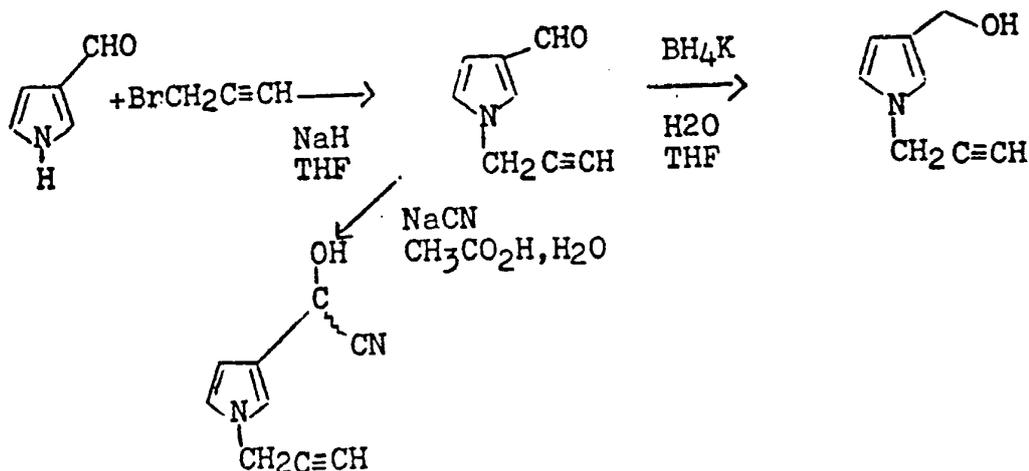


Схема 2 :

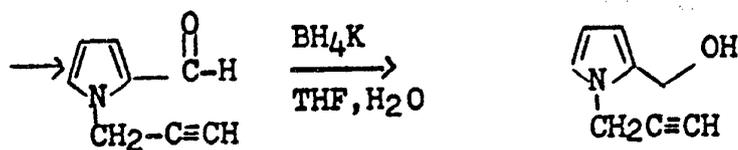
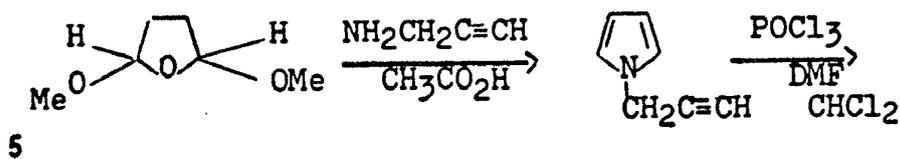


Схема 3 :

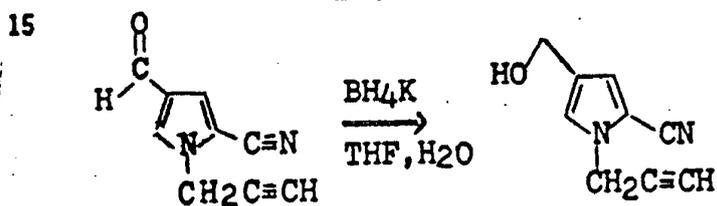
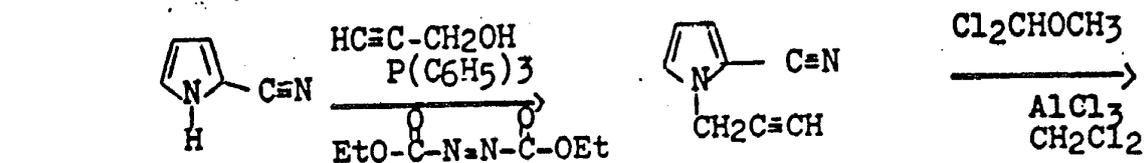


Схема 4 :

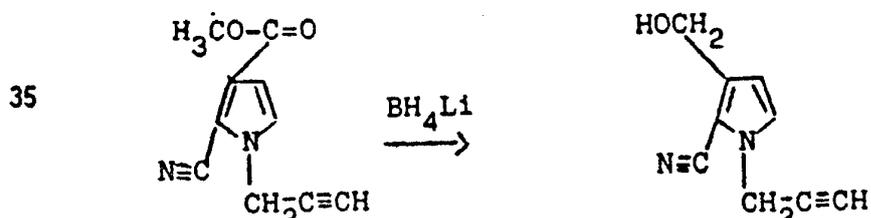
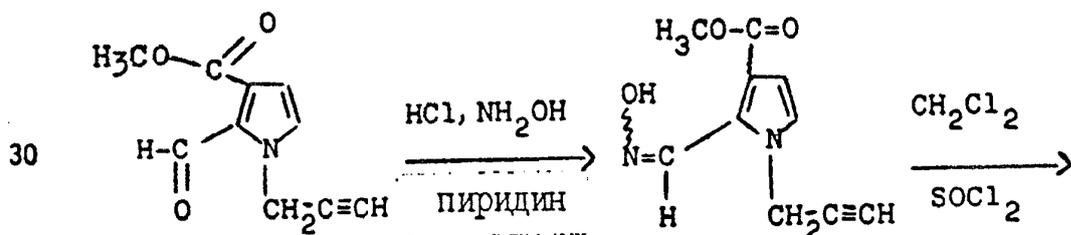
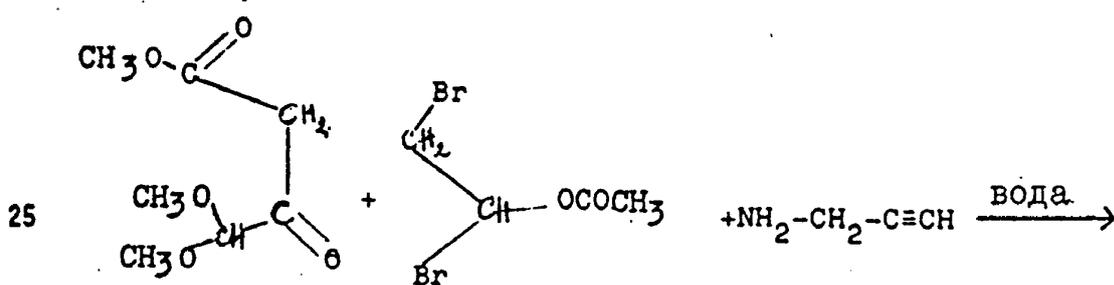


Схема 5 :

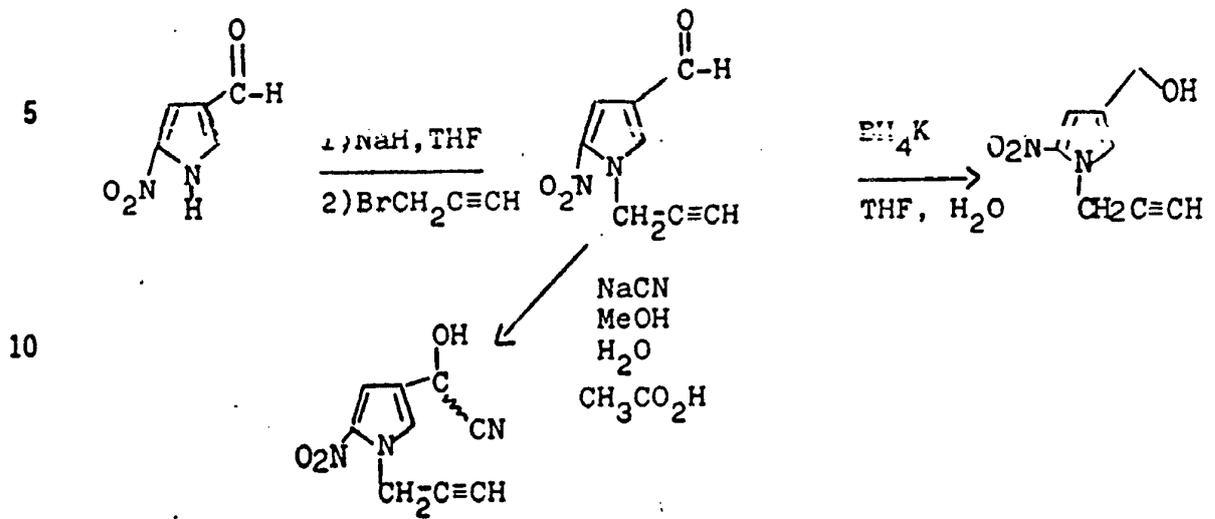


Схема 6 :

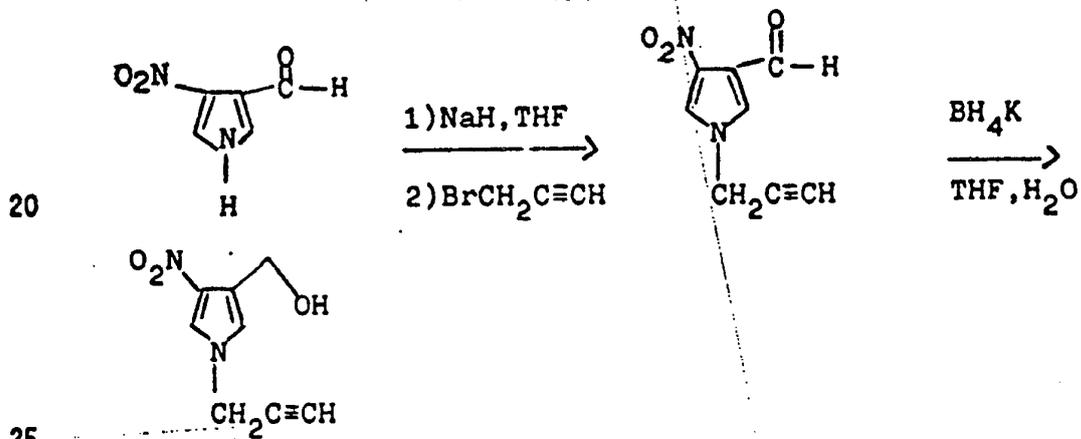


Схема 7 :

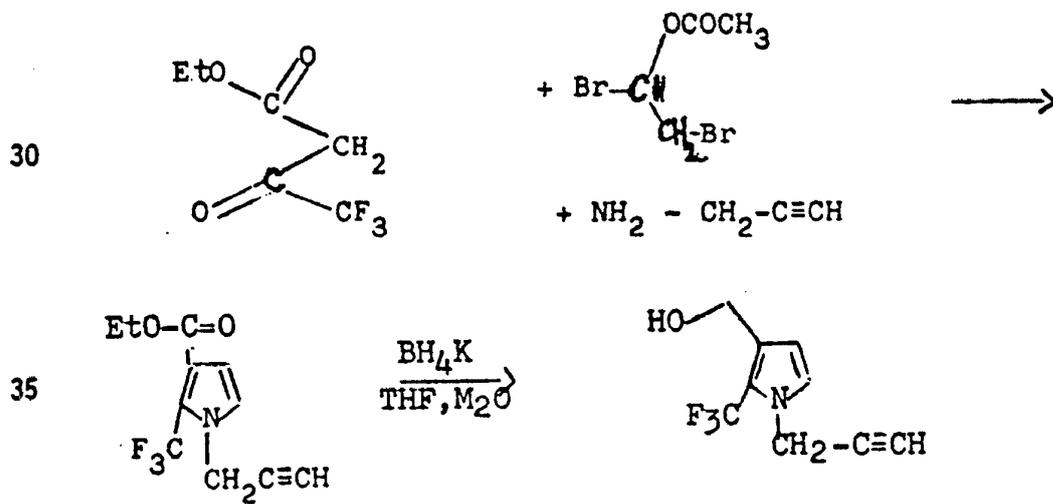


Схема 8:

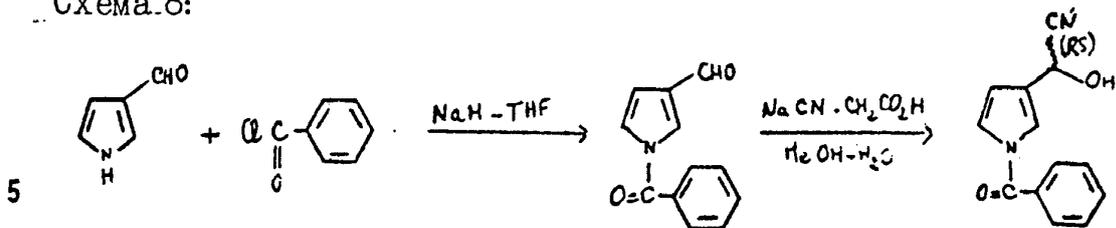


Схема 9:

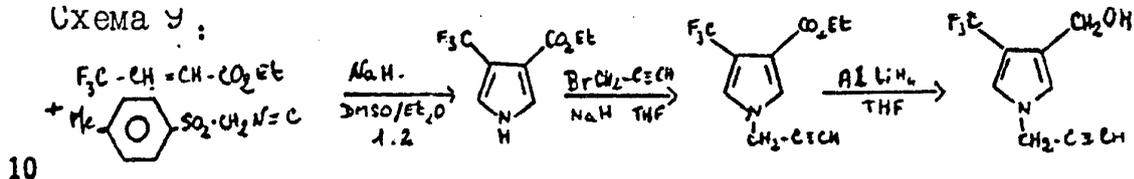


Схема 10:

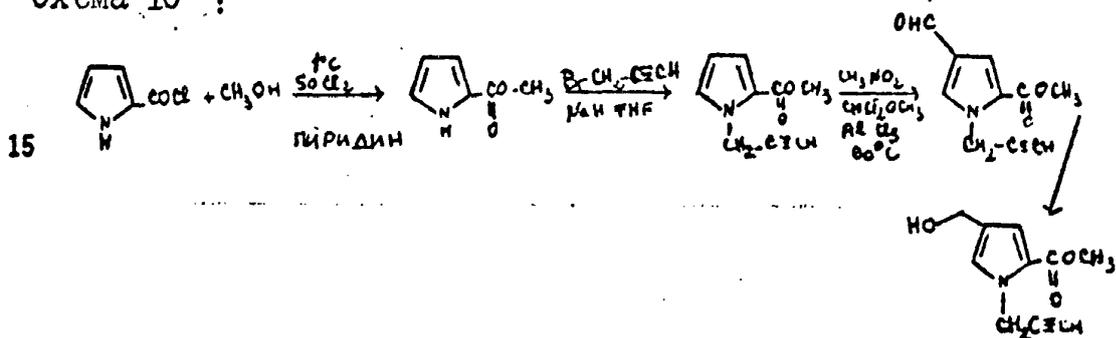


Схема 11:

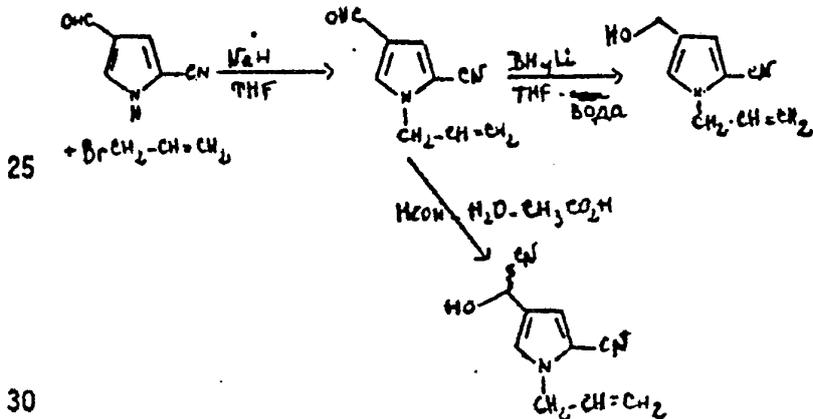


Схема 12:

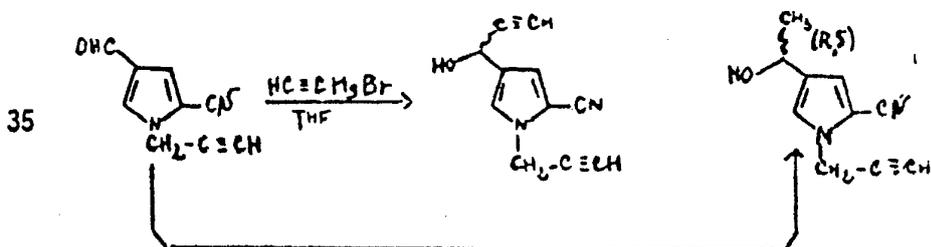


Схема 13:

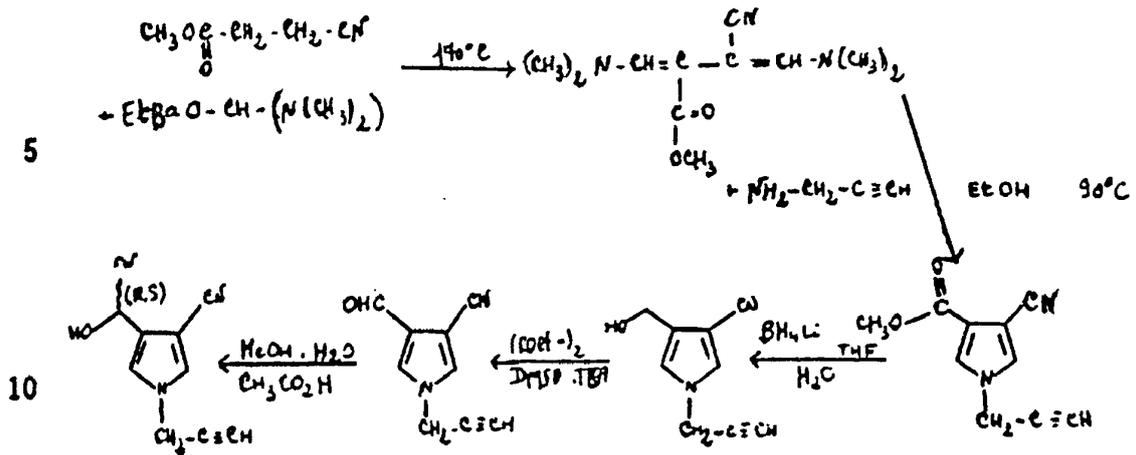
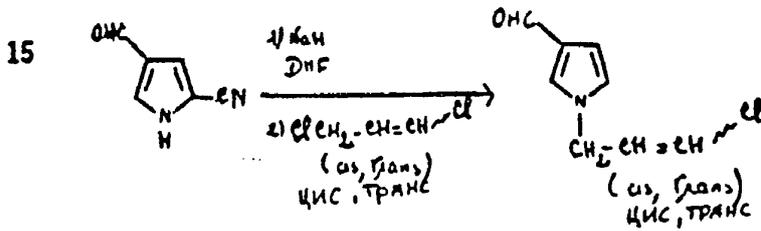


Схема 14:



20 Схема 15:

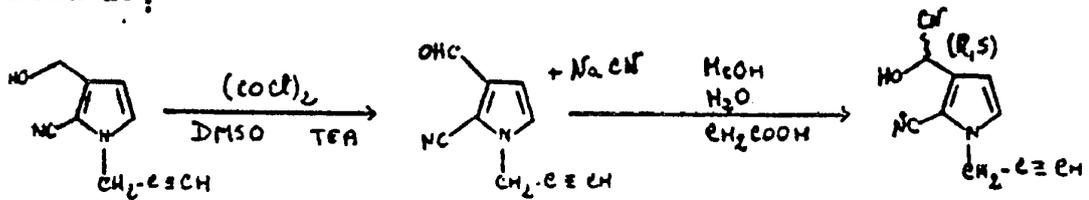
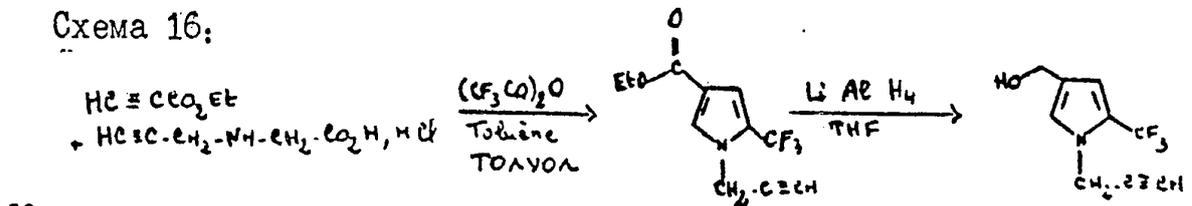


Схема 16:



Когато се цели получаването на алкохол от общата формула (II), в която пироловият пръстен е заместен в положение 2- с цианогрупа, за предпочитане е да се използва методът, илюстриран с реакционна схема 3 или 4, като се спазва положението на групите: цианова и хидроксиметилова.

Когато е необходимо да се получи алкохол от общата формула (II), в която пироловият пръстен включва нитрогрупа в положение 2-, за предпочитане е да се следва реакционна схема 5.

Когато се цели получаването на алкохол от общата формула (II), в която пироловият пръстен е заместен в положение 3-то с нитрогрупа, за препоръчване е да се следва реакционна схема 6.

Ако се търси получаването на алкохол от общата формула (II), в която пироловият пръстен е заместен с трифлуорметилна група в положение 2-ро, то за предпочитане се използва методът, илюстриран с реакционна схема 7.

Следните примери илюстрират по-подробно изобретението.

Пример А. Приготвяне на разтворим концентрат.

Приготвя се хомогенна смес от следните съставки в г: продукт, получен в пример 1, по-долу 0,25; пиперонил бутоксид 1,00; твин 80 0,25; топанол А 0,1; вода 98,4.

Пример Б. Приготвяне на емулгиращ се концентрат.

Приготвя се хомогенна смес от следните съставки в г: продукт, получен в пример 2, по-долу 0,015; пиперонил бутоксид 0,5; топанол А 0,1; твин 80 3,5; ксилол 95,885.

Пример В. Приготвяне на емулгиращ се концентрат.

Приготвя се хомогенна смес от следните съставки в г: продукт, получен в пример 40, по-долу 1,5; твин 80 20,0; топанол А 0,1; ксилол 78,4.

Пример Г. Приготвяне на димен състав (фумигант).

Приготвя се хомогенна смес от следните съставки в г: продукт, получен в пример 1, по-долу 0,25; прах от табу 25,00; прах от кедрови листа 40,00; прах от борова дървесина 33,75; зелено багрило 0,5; токоферол ацетат 0,5; етилов алкохол до 100,00 мл.

В момента на употреба така полученият разтвор се разрежда в 5 л вода.

Пример Д. Приготвяне на хранителен състав за животни.

5 Като уравновесен хранителен състав се използва такъв на база царевица, дихидратирана люцерна, житна слама, меласа, карбамид и минерално-витаминна прибавка.

10 Този хранителен състав съдържа в % минимум 11 суров протеин (от тях 2,8 са от карбамида), 2,5 мазнини и максимум 15 целулозни съставки, 6 минерални соли и 13 влага.

15 Използваният хранителен състав отговаря на 82 фуражни единици на 100 кг и съдържа 910000 единици витамини, от които 91000 ед. витамин Д<sub>3</sub>, 150 мг витамин Е, 150 мг витамин С, на 100 кг състав. Този хранителен състав съдържа 0,3 кг от съединението, получено в пример 1, на 100 кг от състава.

20 Пример Е. Приготвяне на хранителен състав за животни.

Използва се споменатият в пример Д хранителен състав като на 100 кг от него се включват 0,04 кг от съединението, получено в пример 1.

25 Изброените в примери от А до Е готови форми за приложение на състава съгласно изобретението се приготвят по обичайните за съответната специфична област методики.

30 Съединенията от общата формула (I), които са активните съставки на инсектицидният състав съгласно изобретението, са подложени на редица биологични изследвания за установяване на тяхната активност.

35 1. Изследване на шоквата активност върху домашна муха.

Опитните насекоми са женски домашни мухи на възраст 4 дни. Работи се чрез директно пулверизиране в камера на KEARNS и MARCH, като се използва разтворителна смес от ацетон (5%) и Изопар А (петролеен разтворител) при скорост на разпръскване 2 мл разтвор на секунда. При всеки опит се използват по 50 насекоми. Всяка минута до десетата от началото на опита се осъществява контрол, като на 15-тата минута се определя КТ 50 по обичайните методики.

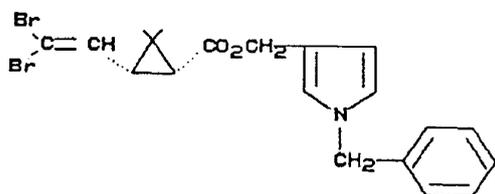
Получените резултати са отразени в следната таблица:

50

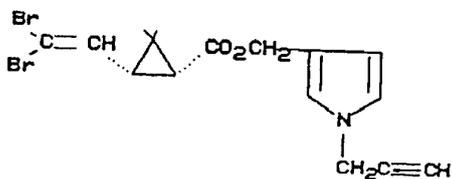
| Съединение<br>от пример | КТ 50 (мин)<br>концентр.<br>0,1 г/л | Съединение<br>от пример | КТ 50 (мин)<br>концентр. |
|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 1                       | 1,3                                 | 50                      | 3,5                      |
| 2                       | 1,6                                 | 56                      | 4,0                      |
| 3                       | 5,8                                 | 43                      | 2,9                      |
| 4                       | 2,4                                 | 53                      | 2,4                      |
| 5                       | 3,2                                 | 54                      | 4,7                      |
| 6                       | 4,7                                 | 55                      | 8,7                      |
| 15                      | 1,8                                 | 60                      | 1,8                      |
| 26                      | 3,5                                 | 57                      | 4,0                      |
| 40                      | 5,6                                 | 65                      | 3,1                      |
| 44                      | 2,2                                 | 66                      | 7,9                      |
| 48                      | 3,7                                 | 67                      | 3,8                      |
| 51                      | 1,9                                 | 45                      | 6,1                      |
| 52                      | 1,5                                 | 72                      | 3,8                      |
| 49                      | 11,0                                | 69                      | 4,8                      |
|                         |                                     | 70                      | 3,9                      |

В заключение може да се твърди въз основа на получените резултати, че съставите съгласно изобретението имат много добра шокова активност върху домашна муха. За целите на сравнението при условията на опита, описан по-горе, е определена и шоквата активност на известни съединения при домашната муха, при което се получават следните резултати:

- за известното съединение (1) със следната структурна формула:

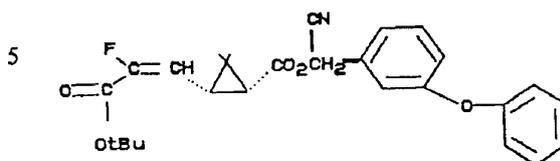


при доза 1 г/л КТ 50 е 7,4 мин, докато при най-близкото по структура съединение, получено в пример 6 съгласно изобретението:

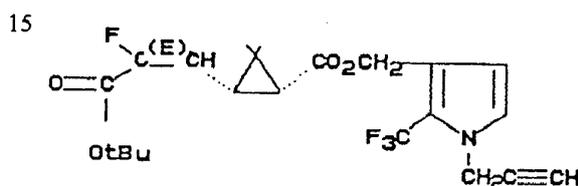


при доза 0,1 г/л КТ 50 е 4,7 мин;

- за известно съединение (2) със следната структурна формула:



10 при доза 1 г/л е получено за КТ 50 6,8 мин, докато за съединението с най-близка до неговата структура:



20 съгласно изобретението, получено в пример 40, при доза 0,1 г/л е получено за КТ 50 -5,6 мин.

25 От тези сравнителни данни може да се заключи, че съставите съгласно изобретението имат много по-висока шокова активност спрямо домашна муха, отколкото известните от нивото на техниката инсектицидни състави /1 и 2/.

Също за целите на сравнението, шоквата активност срещу домашна муха е определена за съединенията съгласно изобретението и за биоалетрина, известен инсектицид. Получените резултати за КТ 50 на съставите съгласно изобретението и на известния инсектицид са използвани за изчисляване на относителната ефективност Р.Р. по следната формула:

$$P.R. = \frac{\text{КТ 50 на биоалетрина}}{\text{КТ 50 на съставя съгласно изобретението}}$$

| Резултати          | Р.Р. |
|--------------------|------|
| Продукт от пример: |      |
| 1                  | 11,7 |
| 2                  | 12,7 |
| 3                  | 3,3  |
| 4                  | 8,6  |
| 5                  | 6,0  |
| 6                  | 3,5  |
| 7                  | 6,0  |
| 8                  | 4,7  |
| 9                  | 7,8  |
| 10                 | 2,1  |
| 12                 | 3,2  |
| 13 изомер А        | 3,0  |
| 14                 | 3,7  |
| 15 изомер А        | 8,6  |
| 15 изомер В        | 6,0  |
| 16                 | 1,7  |
| 19                 | 3,0  |
| 26                 | 5,0  |
| 27                 | 1,6  |
| 28                 | 1,6  |
| 32                 | 2,9  |
| 43                 | 5,9  |
| 44                 | 1,3  |
| 49                 | 1,7  |
| 51                 | 10,2 |
| 52                 | 9,6  |
| 56                 | 4,6  |
| 57                 | 4,4  |
| 63                 | 1,8  |

2. Изследване на контактна активност върху краче на хлебарка.

На изследване се подлагат мъжки хлебарки *Blattella germanica*. В блюдо на Петри с диаметър 20 см се налива ацетонов разтвор с желана концентрация на активното съединение. След

изпаряване на разтворителя върху блюдото се поставят по 20 мъжки хлебарки, които престояват 1 час, а след това се прехвърлят в чиста среда и се отчита смъртността им на 24-ия, 48-ия час и на 3-ия и 5-ия ден.

Получените резултати се отразяват като летална доза (ЛД 50 в мг/м<sup>2</sup>) в следната таблица.

| Пример | ЛД 50 |
|--------|-------|
| 43     | 2,8   |
| 45     | 6,4   |
| 72     | 6,7   |
| 70     | 4,5   |

От получените резултати следва, че съставите съгласно изобретението са активни срещу хлебарки.

3. Изследване на летален ефект върху *Aphis cracivora*.

За опита се използват индивиди на възраст 7 дни, по 10 индивида за всеки опит при определена концентрация на изследваното вещество. Използва се методът на контакт чрез инжекция.

25 Обработката се извършва с пистолет на Фишер върху бобов лист, който се поставя в пластмасово блюдо на Петри, в което е поставен кръг от навлажнена хартия. Върху хартиения кръг се накапва 2 мл ацетонов разтвор на изследваното съединение в определена концентрация.

30 След изсъхване на листа се осъществява заразяването с паразитите. Те се държат в контакт с хартиения кръг в продължение на 1 час. Контролните паразити се поставят върху чист лист.

35 В края на 24-ия час от експеримента се отчита смъртността. Получените резултати са посочени в следната таблица.

| Пример | ЛД 50 в мг/насекомо |
|--------|---------------------|
| 49     | 6,5                 |
| 43     | 7,5                 |

Следователно съставите съгласно изобретението имат летална активност спрямо *Aphis cracivora*.

4. Активност спрямо *Tetranychus urticae*.

Опит върху възрастни индивиди. Използват се бобови растения с два контиледона. Растенията се обработват с пистолет на Фишер с ацетонов разтвор на изследваното вещество. След изсъхване на разтвора 25 женски индивида се раз-

полагат върху листа, като за всяка концентрация се използват по 50 индивида. Контролът за ефикасност се осъществява след 80 часов контакт. Определя се ЛД 50 в мг/хл.

Получените резултати са отразени в таблицата.

| Пример | ЛД 50 |
|--------|-------|
| 40     | 32    |
| 43     | 342   |
| 45     | 264   |
| 70     | 2126  |

От посочените резултати се вижда, че продуктите съгласно изобретението, особено съставът, съдържащ активното съединение, получено в пример 40, имат изключителен ефект върху *Tetrachynus urticae*.

Активните съставки, които са включени в инсектицидните, състави съгласно изобретението, се получават по начини, илюстрирани подробно със следващите примери.

Пример 1. [1-/2-пропинил/-1Н-пиrol-3-ил/-метил естер на 1D-цис-/ Δ Z/-3-/3-метокси-3-оксо-1-пропенил/-2,3-диметил-циклопропанова киселина.

542 мг 3-/1-/2-пропинил/пиролил/-метанол се разтварят в 10 см<sup>3</sup> метиленхлорид. Сместа се охлажда до температура 0-5<sup>0</sup>С и към нея се прибавят 795 мг 1D-цис-2,2-диметил-3-/3-оксо-3-метокси-/ Δ Z/-пропенил-циклопропанова киселина и реакционната смес се разбърква в продължение на 10 мин. Към тази смес, при температура 7<sup>0</sup>С се прибавя на капки разтвор, съдържащ 8 см<sup>3</sup> метиленхлорид, 835 мг дициклокарбодимид и 5 мг диметиламинопиридин. Когато прибавянето на разтвора приключи, реакционната смес се темперира до стайната температура и се разбърква в продължение на 16 ч. Филтрира се и филтратът се концентрира до сухо. Сухият остатък се разтваря в етер. Филтрира се, за да се отстрани неразтворимият остатък. Филтратът се концентрира и се получават 1112 мг суров продукт, който се хроматографира върху силикагел. Като елуиращо средство се използва смес от хексан и изопропилов етер (55-45), плюс 2% триетиламин. Получава се продукт, който отново се пречиства с изопро-

пилов етер. Така се получават 700 мг от търсения продукт.

$$\alpha 1 = +23 \pm 20 \text{ (с=0,3\% толуол)}$$

Като се работи по метода, описан в пример 1 и следвайки дадените по-долу схеми, са получени следните продукти.

Пример 2. [1-/2-пропинил/-1Н-пиrol-3-ил] метилов естер на 1D-цис-/ Δ Z/-2,2-диметил-3-/3-етокси-3-оксо-2-флуоро-1-пропенил/-циклопропанова киселина.

Пример 3. [1-/2-пропинил/-1Н-пиrol-3-ил] метилов естер на 1D-цис-/ Δ Z/-2,2-диметил-3-/3-тербутилокси-3-оксо-1-пропенил/-циклопропановата киселина.

Пример 4. [1-/2-пропинил/-1Н-пиrol-3-ил] метилов естер на 1D-цис-/ Δ E/-2,2-диметил-3-/3-метокси-3-оксо-2-флуоро-1-пропенил/ циклопропановата киселина.

Пример 5. [1-/2-пропинил/-1Н-пиrol-3-ил] метилов естер на 1D-цис-/ Δ E/-2,2-диметил-3-/3-тербутокси-3-оксо-2-флуоро-1-пропенил/ циклопропановата киселина.

Пример 6. [1-/2-пропинил/-1Н-пиrol-3-ил] метилов естер на 1D-цис-2,3-диметил-3-/дибромоеценил/ циклопропановата киселина.

Пример 7. [1-/2-пропинил/-1Н-пиrol-3-ил] метилов естер на 1D-цис-/ Δ Z/-2,2-диметил-3-/3-етокси-3-оксо-1-пропенил/циклопропановата киселина.

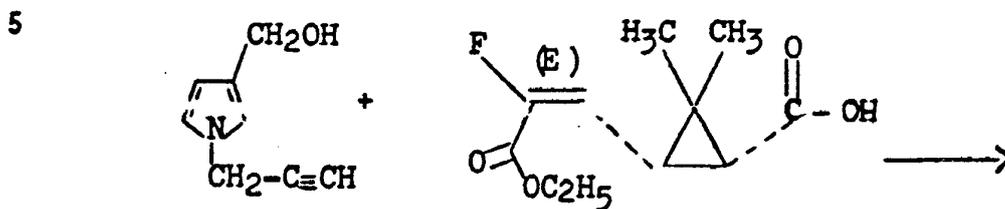
Пример 8. 1-[1-/2-пропинил/-1Н-пиrol-3-ил] метилов естер на 1D-транс-2,2-диметил-3-/2,2-дифлуороетенил/циклопропановата киселина.

Пример 9. 1-[1-/2-пропинил/-1Н-пиrol-3-ил] метилов естер на 1D-цис-2,2-диметил-3-/2,2-дифлуороетенил/циклопропановата киселина.

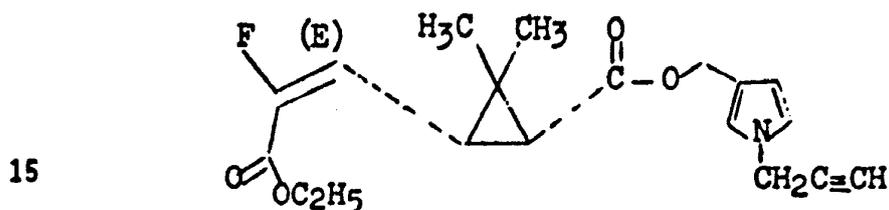
Пример 10. [1-/2-пропинил/-1Н-пиrol-3-ил] метилов естер на 2,2-диметил -3,3-диметил-циклопропановата киселина.

Пример 11. [1-/2-пропинил/-1Н-пиrol-3-ил] метилов естер на /2s/-2-/4-дифлуорметоксиценил/-3-метил маслената киселина.

Пример 12. [1-/2-пропинил/-1Н-пиrol-3-ил] метилов естер на 1D-транс/ Δ Z/ и /Δ E/-2,2-диметил-3-/3,3,3-тифлуоро-2-хлоро-1-пропенил/ циклопропановата киселина.

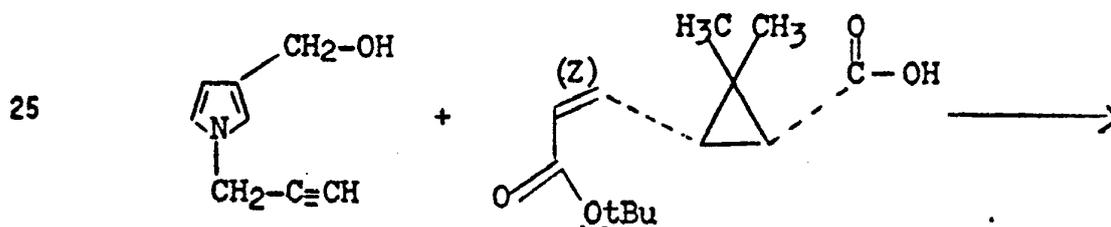
Пример 2 :

10

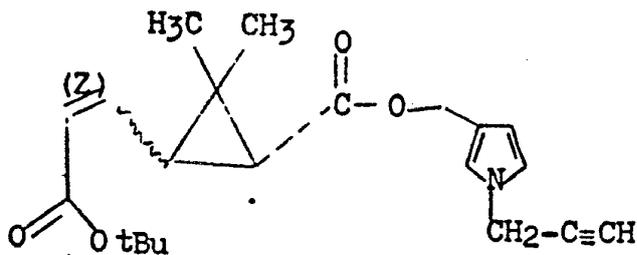


$$\alpha_D = +5^\circ \pm 2^\circ (c=0,3\% \text{ ТОЛУОЛ})$$

20

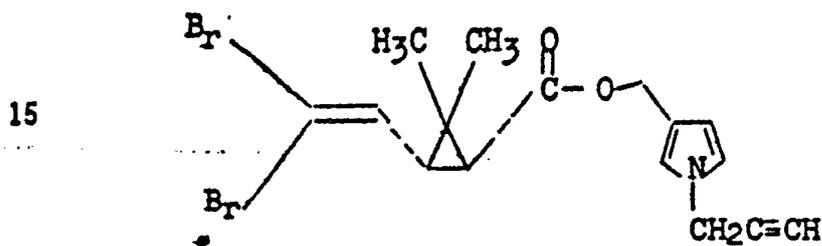
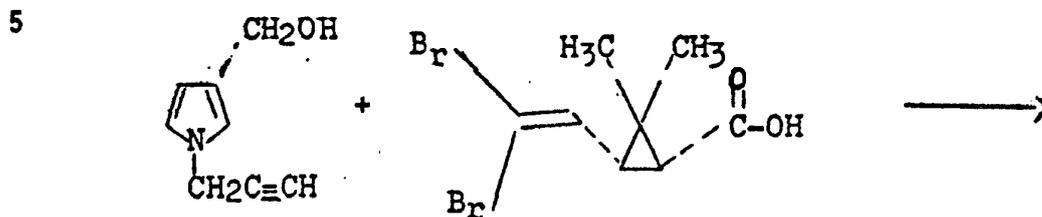
Пример 3 :

30

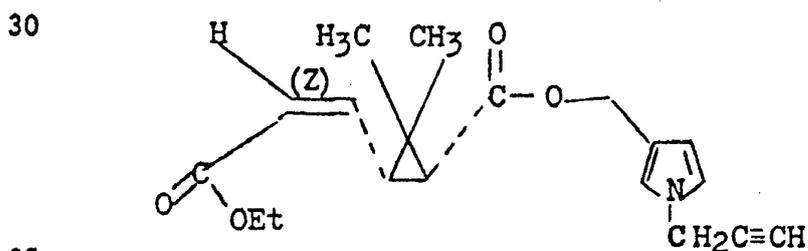
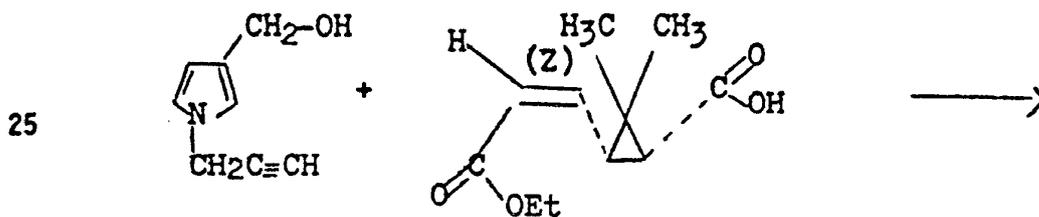


$$F=104^\circ c \quad \alpha_D = +33^\circ \pm 1,5^\circ (c=1\% \text{ ТОЛУОЛ})$$



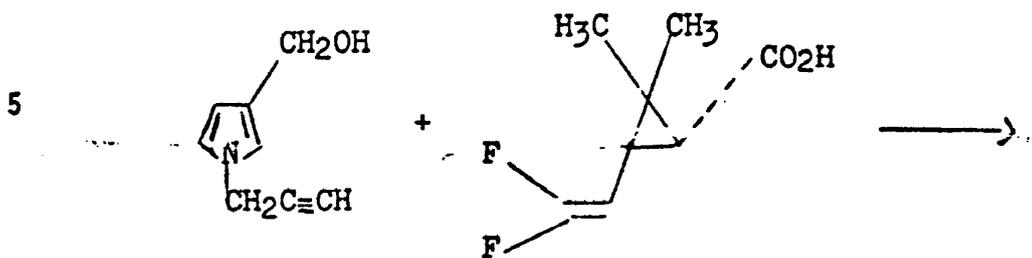
Пример 6 :

$$\alpha_D = -15,5^\circ \quad (c=0,5\% \text{ ТОЛУОЛ,})$$

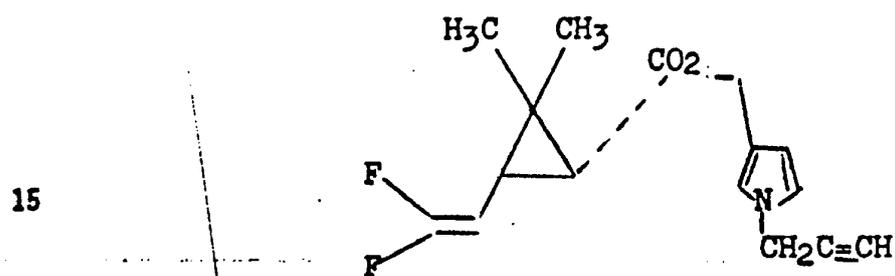
Пример 7 :

$$F = 50^\circ c$$

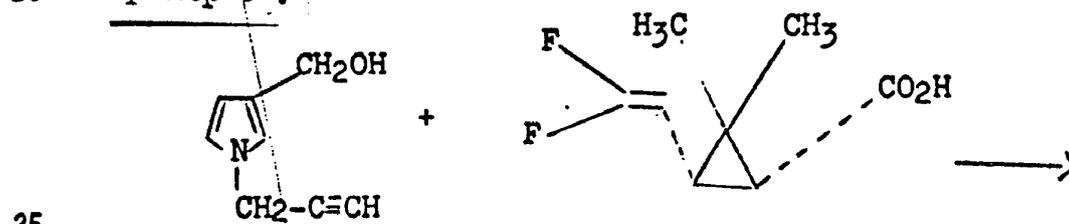
$$\alpha_D = +23^\circ \pm 1^\circ \quad (c=1\% \text{ ТОЛУОЛ,})$$

Пример 8 :

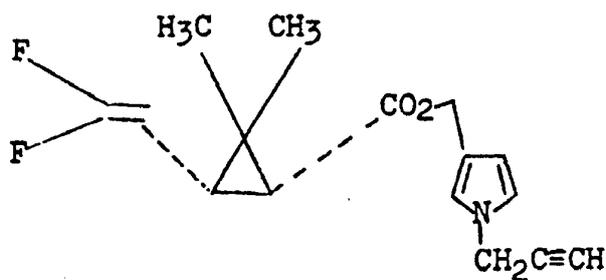
10



$$\alpha_D = -34^\circ \pm 1^\circ \quad (c = 1,5 \% \text{ толуол})$$

Пример 9 :

30



$$\alpha_D = -27^\circ \pm 2^\circ \quad (c = 0,5 \% \text{ толуол})$$



Получаване 1. 1-/2-пропинил/-1Н-пирол-3-метанолът, използван като изходен продукт за получаване на съединенията от 1 до 11, се получава по следния начин.

Етап А. 1-/2-пропинил/-1Н-пирол-3-карбок- 5  
салдехид

2,924 г пирол-3-карбоксалдехид се разтваря в 45 см<sup>3</sup> тетраhydroфуран /3/. Прибавя се 1,488 г натриев хидрид като 50% разтвор в масло. Сместа се разбърква в продължение на 10 мин на студено и 40 мин при стайна температура. Охлажда се и се прибавят 2,5 см<sup>3</sup> пропаргилбромид. Разбърква се при 5<sup>0</sup>С в продължение на 1 ч 30 мин. Прибавя се 2 см<sup>3</sup> пропаргилбромид и се разбърква при 5<sup>0</sup>С 1 ч. Сместа се излива 15  
във вода и се екстрахира с метиленхлорид. Разтворителят се изпарява под атмосферно налягане. Получават се 2,868 г продукт, който се пречиства хроматографски върху силикагел и се елуира с хексан-етилацетат (65-35).

Етап Б. 1-/2-пропинил/-1Н-пирол-3-метанол

3,1 г от продукта, получен в етап А, се разтварят в смес от 90 см<sup>3</sup> тетраhydroфуран и 19 см<sup>3</sup> вода. Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 15 мин и се приба- 25

вят 2,517 г борен хидрид и калиев хидрид. Разбърква се при стайна температура в продължение на 5 ч 30 мин. Сместа се излива в наситен воден разтвор на натриев хлорид. Екстрахира се с метиленхлорид. Суши се и се концентрира до сухо при 20<sup>0</sup>С. Получават се 3,4 г суров продукт, който се използва в това състояние.

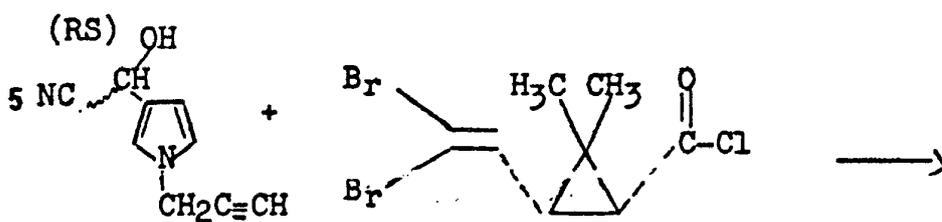
Пример 13. /D,L/-циано-/1-/2-пропинил/-1Н-пирол-3-ил]метилов естер на 1D-цис-2,2-диметил-3-/2,2-дибромоетенил/циклопропановата киселина, които се разделят на двата изомера А и В.

Пример 14. /D,L/-циано-/1-/2-пропинил/-1Н-пирол-3-ил]метилов естер на 1D-цис-/ Δ Z/-2,2-диметил-3-/3-метокси-3-оксо-1-пропенил/циклопропанкарбоновата киселина.

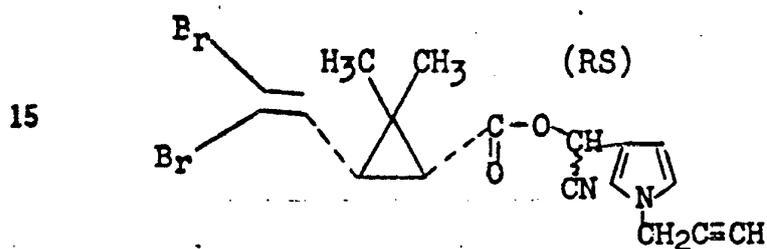
Пример 15. Циано-[1-/2-пропинил/-1Н-пирол-3-ил]метилов естер на 1D-цис-/E/-2,2-диметил-3-/3-етокси-3-оксо-2-флуоро-1-пропенил/-2,2-диметил-циклопропанкарбоновата киселина. (изомери А и В).

Пример 16. /D,L/-циано-[1-/2-пропинил/-1Н-пирол-3-ил]метилов естер на изопропил-4-хлорофенил оцетната киселина.

## Пример 13 :

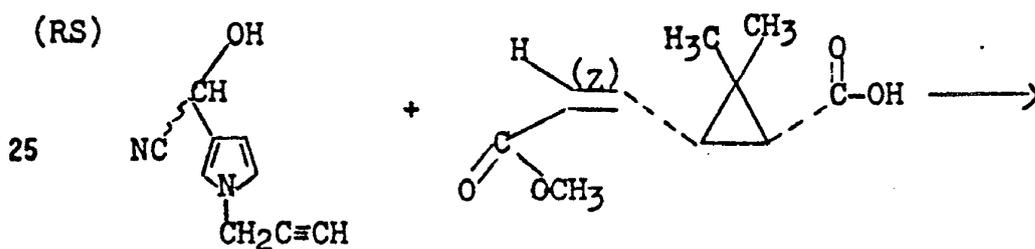


10



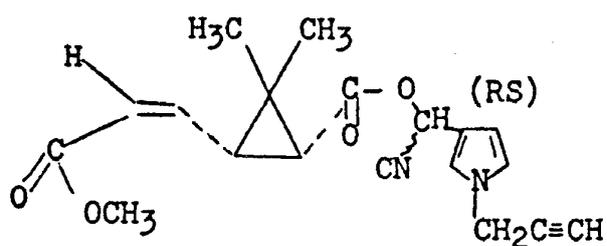
20  $\alpha_D = -2^\circ \pm 2^\circ$  (c=0,2 % толуол)

## Пример 14 :



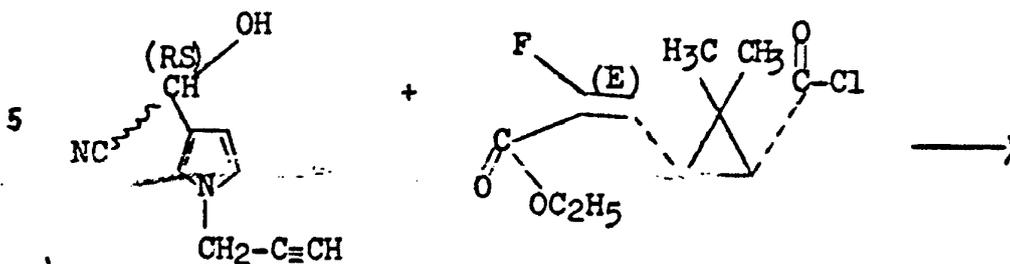
30

35

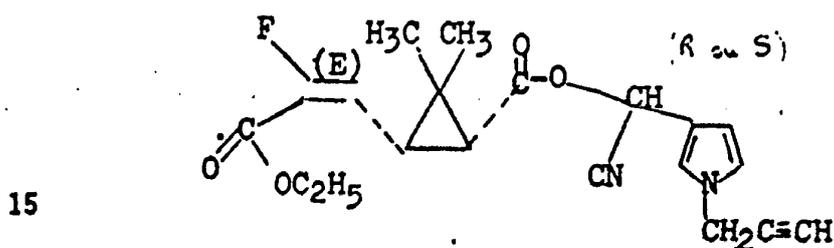


$\alpha_D = +24^\circ \pm 2^\circ$  c (c=0,5 % толуол)

## Пример 15 :



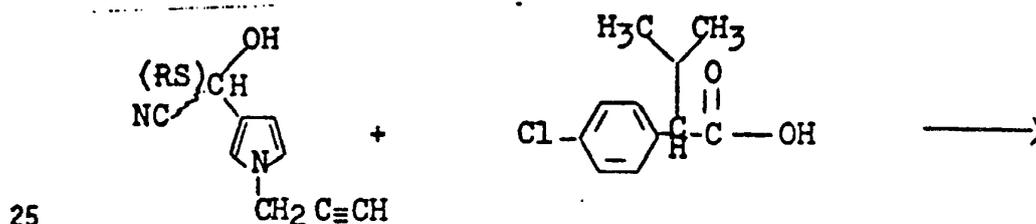
10



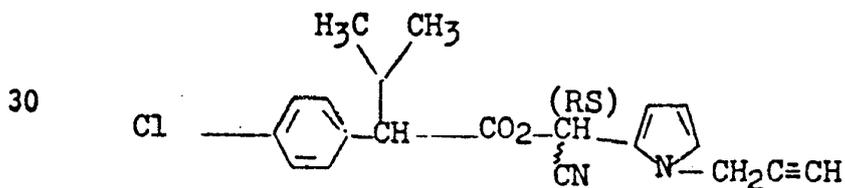
$$\alpha_D = -4,5^\circ \pm 2^\circ \quad (c = 0,3\% \text{ толуол})$$

$$\text{или } +42^\circ \pm \quad (c = 0,5\% \text{ толуол})$$

## 20 Пример 16 :



25



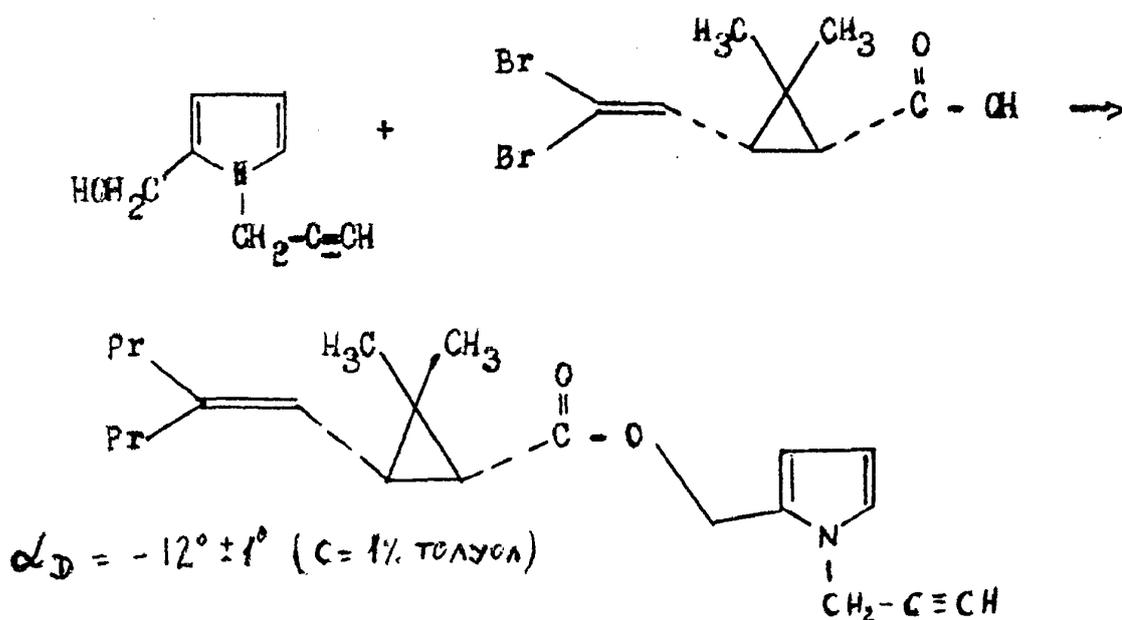
$$\alpha_D = -20,5^\circ \pm 2^\circ \quad (C=0,5\% \text{ толуол})$$

Получаване 2. Алфахидрокси-1-/2-пропинил/-1Н-пирол-3-ацетонитрил, използван като изходен продукт за съединенията от примери 12 до 15, се получава по следния начин. 0,44 см<sup>3</sup> оцетна киселина се прибавят към разтвор, съдържащ 510 мг продукт, получен в етап Б на получаване 1,7 см<sup>3</sup> метанол и 2 см<sup>3</sup> вода. Прибавят се 0,44 см<sup>3</sup> оцетна киселина и разтворът се охлажда до 20<sup>0</sup>С. Прибавят се 282 мг натриев цианид. Сместа се разбърква в продължение на 1 ч 30 мин при 20<sup>0</sup>С, след което се охлажда до +10<sup>0</sup>С. Прибавят се отново 1,4 г натриев цианид и 2,2 см<sup>3</sup> оцетна киселина. Разбърква се в продължение на 4 часа, излива се във вода и се екстрахира с етилацетат. Органичната фаза се

промира с вода и се суши. Концентрира се до сухо. Получават се 590 мг от търсения продукт.

Като се работи по метода, описан в пример 1, и следвайки долната схема, се получава [1-/2-пропинил/-1Н-пирол-2-ил]метилов естер на 1D-цис-2,2-диметил-3-/2,2-диброметенил/-циклопропановата киселина.

Пример 17



Получаване 3. 2-[1-/2-пропинил/-пиролил]-метанолът, използван като изходен продукт в пример 16, е получен по следния начин.

Етап А. 1,2-пропинил-пирол.

10,32 г пропаргиламин и 24,76 г 2,5-диметоксидихидрофуран се смесват в 38 см<sup>3</sup> оцетна киселина. Банята за нагриване се довежда до 110<sup>0</sup>С и сместа се разбърква в продължение на 45 мин. Излива се в 250 см<sup>3</sup> вода и се прибавят 345 см<sup>3</sup> 2N натриева основа. Екстрахира се с етер, суши се и се концентрира до сухо. Получават се 15 г продукт, който се хроматографира върху силикагел и се елуира със смес хексан-етилацетат (8-2). Концентрира се под понижено налягане при 30<sup>0</sup>С. Получават се 10 г от търсения продукт.

Етап Б. 2-/1,2-пропинил-пиролил/-карбоксалдехид.

16 г фосфорен оксихлорид се прибавят в 7,64 г диметилформамид. Прибавят се 50 см<sup>3</sup> метиленхлорид и сместа се разбърква в продължение на половин час при 0<sup>0</sup>С. При същата температура се прибавя разтвор, съдържащ 11 г 1-/2-пропинил/-пирол-карбоксалдехид в 40 см<sup>3</sup> метиленхлорид. Реакционната смес се нагрива под обратен хладник при температурата на кипене на разтворителя в продължение на половин час. Охлажда се до 20<sup>0</sup>С и се прибавя воден разтвор на натриев ацетат (58,6 г в 117 см<sup>3</sup>). Сместа се нагрива отново до температурата на кипене на разтворителя под обратен хладник и престоива при тази температура 15 мин при енергично разбъркване. Екстрахира се с метиленхлорид, промива се с вода, суши се и се концентрира. Полученият продукт се хроматографира върху силикагел и се елуира с хексан-етилацетат /6-4/. Получават се 9,3 г от търсения продукт.

Етап В. 2-/1,2-пропинил-пиролил/-метанол  
0,7 г калиев борхидрид се прибавят в разтвор, съдържащ 1,75 г продукт, получен в етап Б, 50 см<sup>3</sup> тетраhydroфуран и 10 см<sup>3</sup> вода. Сместа се разбърква в продължение на 1 час при 20<sup>0</sup>С, прибавя се 0,35 г калиев борхидрид и разбъркването продължава още половин час при 20<sup>0</sup>С. Насища се с натриев хлорид и се екстрахира с етилацетат. Органичните фази се събират и сушат. Разтворителят се изпарява при 40<sup>0</sup>С и понижено налягане. По този начин се изолират 1,78 г от търсения продукт.

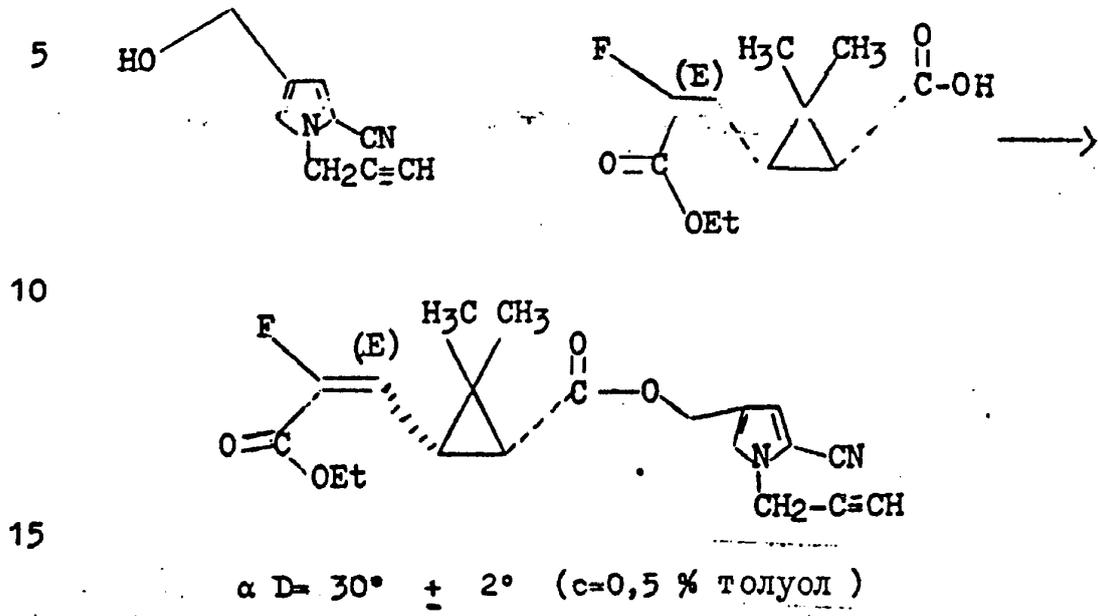
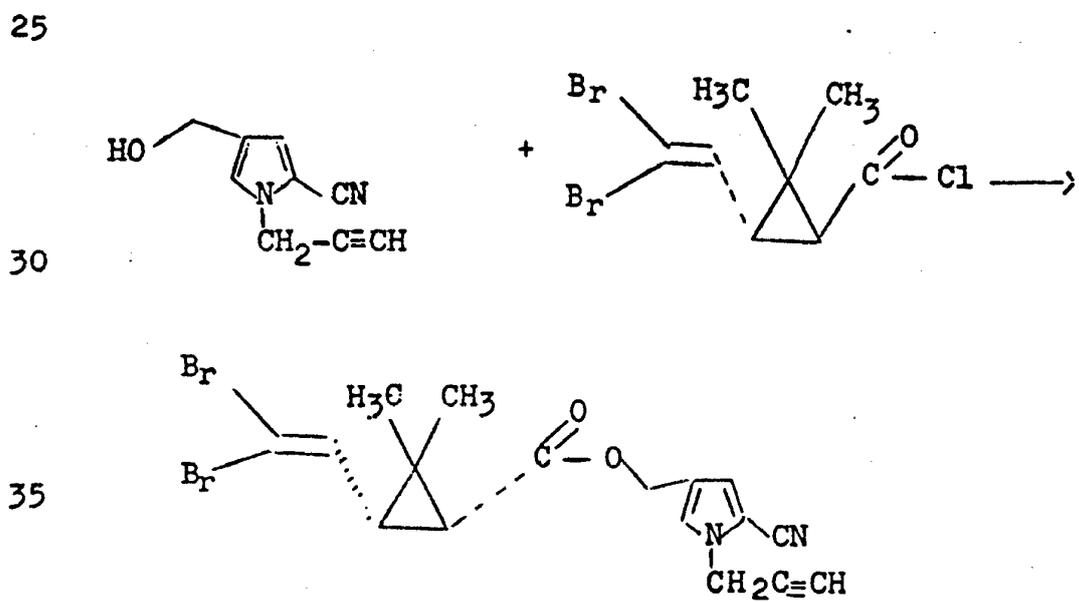
Като се работи както в пример 1 и, следвайки дадените по-долу схеми, се получават следните продукти.

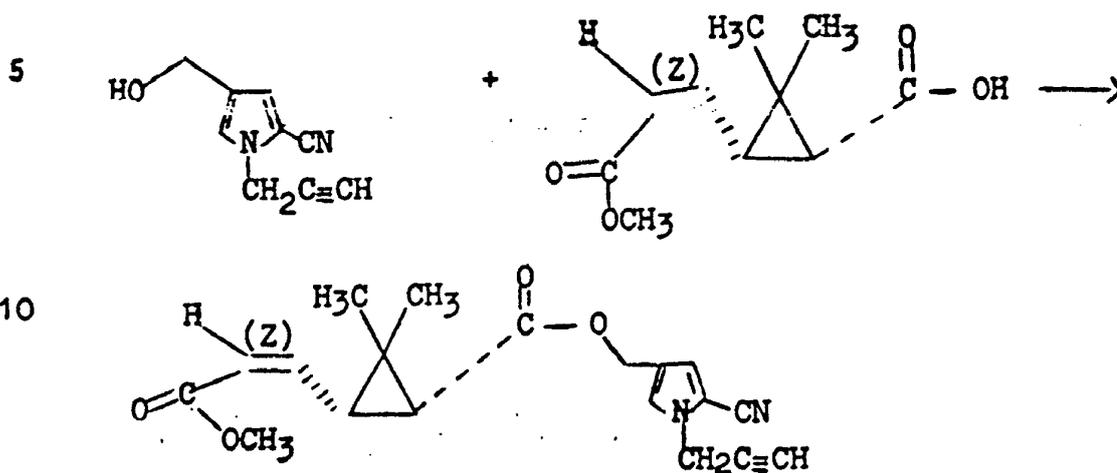
Пример 18. [2-циано-/2-пропинил/-1Н-пирол-4-ил]метилов естер на 1D-цис-/ Δ Е/-2,2-диметил-3-/3-етокси-3-оксо-2-флуоро-1-пропенил/-циклопропановата киселина.

Пример 19. 2-циано-[1-/2-пропинил/-1Н-пирол-4-ил]метилов естер на 1D-цис-2,3-диметил-3-/2,2-диброметенил/-циклопропановата киселина.

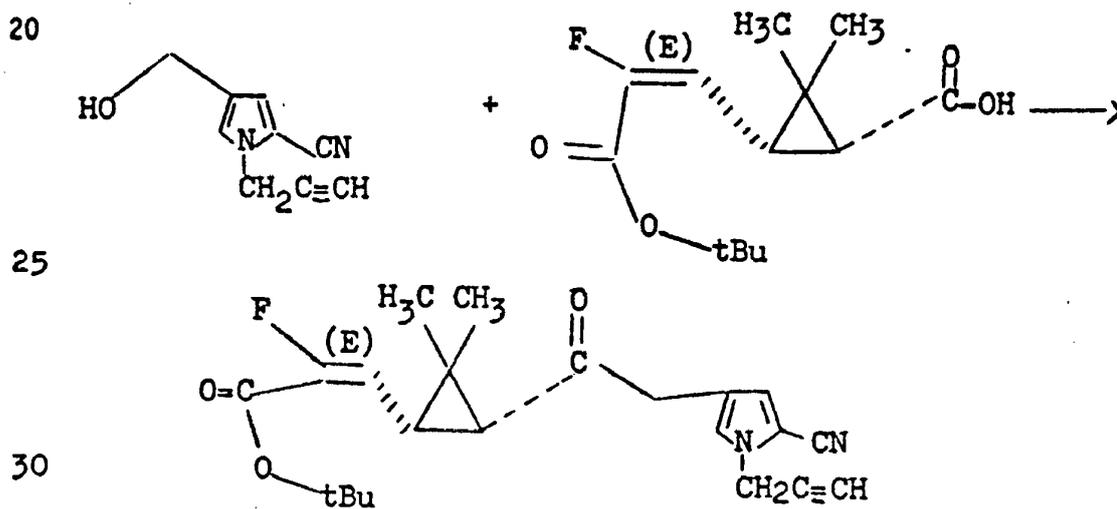
Пример 20. 2-циано-[1-/2-пропинил/-1Н-пирол-4-ил]метилов естер на 1D-цис-2,2-диметил-3-/3-метокси-3-оксо-1-пропенил/-2,2-диметил-циклопропановата киселина.

Пример 21. 2-циано-[1-/2-пропинил/-1Н-пирол-4-ил]метилов естер на 1D-цис-/ Δ Е/-2,2-диметил-3-/3-тербутокси-3-оксо-2-флуоро-1-пропенил/циклопропановата киселина.

Пример 18 :Пример 19 :

Пример 20 :

15  $\alpha_D = +55,5^\circ \pm 2^\circ$  (c = 0,5% Т О Л У О Л)

Пример 21 :

$\alpha_D = +35^\circ \pm 2^\circ$  (c = 0,5% Т О Л У О Л)

Получаване 4.

4-хидроксиметил-1-/2-пропинил/-1Н-пироло-2-карбонитрил, използван като изходно съединение, се получава по следния начин.

Етап А. 1-/2-пропинил/-1Н-пироло-2-карбонитрил

51.57 г 2-цианопирол, получен съгласно метода, описан в /4/ се смесва с 146,9 г трифенилфосфин, 43,95 г пропаргилов алкохол и се прибавят 420 см<sup>3</sup> тетраhydroфуран, охладен до +5<sup>0</sup>С и в продължение на половин час се въвеждат, при температура между 0 и 5<sup>0</sup>С 97,5 г етилов азодикарбоксилат. Сместа се оставя да достигне до стайната температура и се разбърква в продължение на 18 ч. Разтворителят се изпарява под понижено налягане. Получената кристализирала утайка се разтваря в етилов етер. Филтрира се и филтратът се концентрира. Получава се масло, което се хроматографира върху силикагел и се елуира със смес хексан-етилов ацетат (7-3). Получават се 34 г от търсения продукт.

Етап Б. 4-формил-/2-пропинил/-1Н-пирол-2-карбонитрил

Смес, съдържаща 2,36 г алуминиев хлорид в 6 см<sup>3</sup> безводен метиленхлорид се охлажда до -78<sup>0</sup>С. Накрая се прибавят 1,3 г от продукта, получен в етап А, разтворен в 8 см<sup>3</sup> метиленхлорид и 0,5 см<sup>3</sup> нитрометан. Накрая, при температура -55<sup>0</sup>С се прибавят 1,49 г дихлорметилетер в разтвор на 15 см<sup>3</sup> метиленхлорид. Реакционната смес се задържа в продължение на 1 час при -60<sup>0</sup>С и се оставя да достигне до 20<sup>0</sup>С. Реакционната смес се задържа при 20<sup>0</sup>С в продължение на 18 ч. След това се излива във вода, разбърква се, неутрализира се до рН 7 с помощта на 33 см<sup>3</sup> 2N натриева основа. Екстрахира се с метиленхлорид. Промива се с 1 М разтвор на калиев бикарбонат, суши се и се концентрира до сухо. Получават се 1,5 г от продукта, който се промива с дипентан и се суши.

Получават се 1,1 г от търсения продукт, то -

ящ се при 97<sup>0</sup>С.

Етап В. 4-хидроксиметил/-1-/2-пропинил/-1Н-пироло-2-карбонитрил

В разтвор, съдържащ 546 мг от продукта, получен в етап Б, 40 см<sup>3</sup> тетраhydroфуран и 5,5 см<sup>3</sup> вода, се прибавят 372 мг калиев борхидрид. Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 15 мин. Прибавят се 50 см<sup>3</sup> наситен разтвор на натриев хлорид. Екстрахира се с етилацетат, суши се и се концентрира до сухо. Получават се 600 мг от търсения продукт.

Пример 22. /D,L/-циано-[2-циано-1-/2-пропинил/-1Н-пирол-4-ил]-метилов естер на 1D-цис-2,2-диметил-3-/2,2-диброметенил/-циклопропановата киселина.

447 мг 4-формил-1-/2-пропинил/-1Н-пирол-2-карбонитрил се изливат в 13 см<sup>3</sup> толуол. Накрая се прибавят 173 мг натриев цианид, 38 мг тетрабутиламониев бромид, 894 мг хлорид на 1D-цис-2,2-диметил-3-/2,2-диброметенил/-циклопропан карбоновата киселина. Прибавят се 0,13 см<sup>3</sup> вода. Сместа се разбърква в продължение на 18 ч при температура 20<sup>0</sup>С. Прибавят се 100 мл бензол, суши се и се концентрира до сухо. Получават се 1017 мг от търсения продукт. α<sub>D</sub> = +9 ± 2<sup>0</sup> (c = 0,3% толуол).

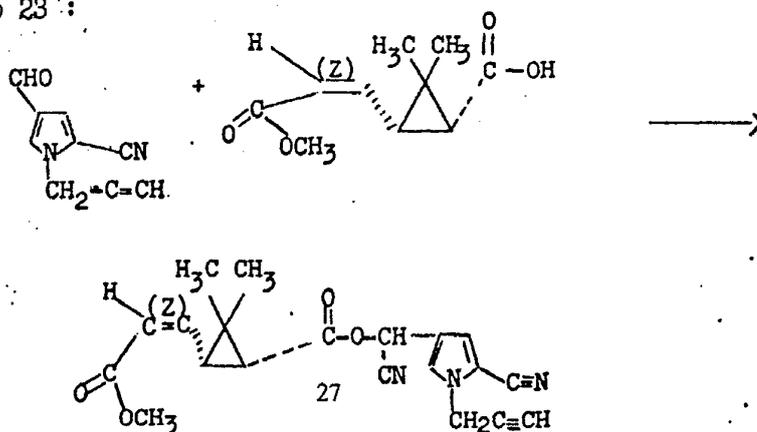
Като се работи както в пример 1 и се следват посочените схеми, се получават следните продукти.

30 Пример 23. [2-циано-1-/2-пропинил/-1Н-пирол-4-ил]метилов естер на 1D-цис-/Δ Z/-2,2-диметил-3-/3-метокси-3-оксо-1-пропенил/-циклопропанкарбоновата киселина.

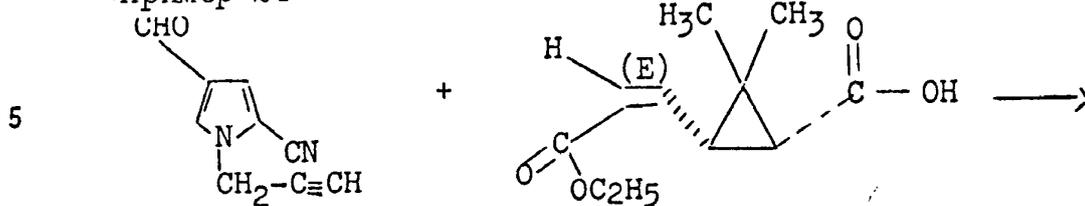
35 Пример 24. [2-циано-1-/2-пропинил/-1Н-пирол-4-ил]метилов естер на 1D-цис-/ Δ E/-2,2-диметил-3-/3-етокси-3-оксо-2-флуоро-1-пропенил/-циклопропанкарбоновата киселина.

40 Пример 25. [2-ациано-1-/2-пропинил/-1Н-пирол-4-ил]метилов естер на 1D-цис-/ E/-2,2-диметил-3-/3-тербутокс-3-оксо-2-флуоро-1-пропенил/-циклопропанкарбоновата киселина.

Пример 23 :

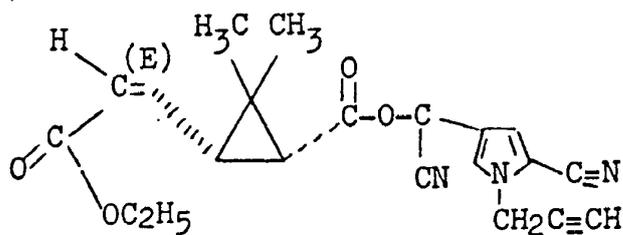


Пример 24 :



10

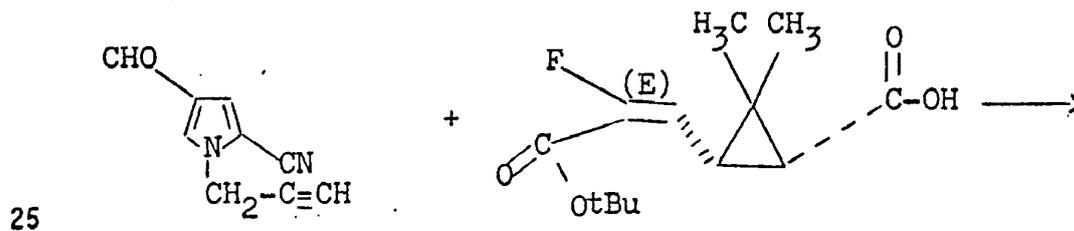
15



$\alpha D = +40^\circ \pm 1^\circ$  (с=1% толуол)

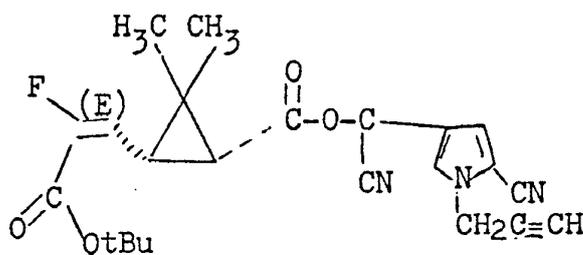
20

Пример 25 :



25

30



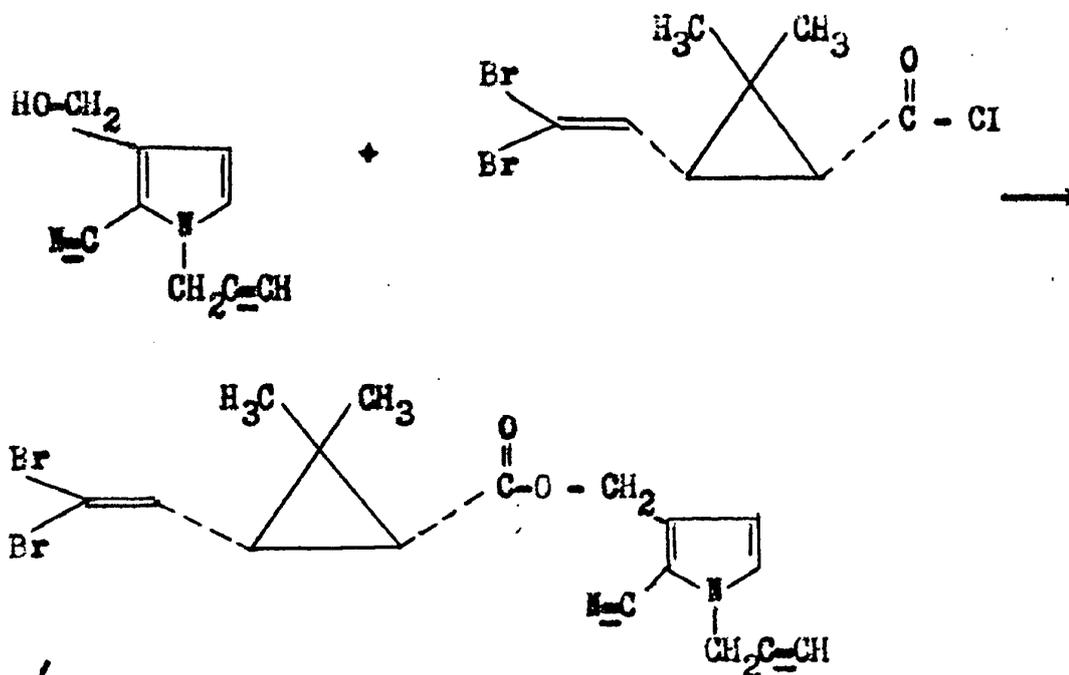
35

$\alpha D = +39^\circ \pm 1^\circ$  (с=1% толуол)

Като се работи по метода, описан в пример 1, и се следват описаните схеми, се получава следният продукт.

Пример 26. [1-/2-пропинил/-2-циано-1Н-пирол-3-ил]метилов естер на 1D-цис-2,2-диметил-3-/2,2-дибромоетенил/-циклопропановата киселина

5



$\alpha_D = -5,5^0 \pm 1^0$  с = 1% толуол

Получаване 5. 3-/хидроксиметил/-1-/2-пропинил/-1Н-пирол-2карбонитрил, използван като изходно съединение за примерите от 25 до 28 е получен по следния начин.

Етап А. Получаване на метилов 2-формил-1-/2-пропинил/-1Н-пирол-3-карбонов естер.

Разтвор, съдържащ 7,05 г 1,1-диметокси-2-оксо-метилбутаноат и 4,4 г пропаргиламин в 20 см<sup>3</sup> вода, се охлажда до 20<sup>0</sup>С. Разбърква се в продължение на 10 мин, след което се прибавят на капки 9,9 г 1,2-диброметилацетат. Сместа се разбърква в продължение на 24 ч при температура 20<sup>0</sup>С. След това се излива във вода. Екстрахира се с етилацетат, суши се и се концентрира до сухо. Получават се 10 г продукт, който се хроматографира върху силикагел и се елуира със смес циклохексан-етилацетат (75-25). Получават се 1,9 г от търсения продукт, топящ се при 76<sup>0</sup>С.

Етап Б. Метилов -1-/2-пропинил/-2-оксииминометил-3-пирол карбонов естер.

2 г от продукта, получен в етап А, се разбъркват в продължение на 3 ч при стайна температура, заедно със 725 г хидроксиламин хидрохлорид и 11 см<sup>3</sup> безводен пиридин. Пиридинът се отделя под понижено налягане. Остатъкът се разтваря в етилацетат и се промива с вода. Суши се и се концентрира. Получават се 2,3 г от търсения продукт, топящ се при 88-90<sup>0</sup>С.

Етап В. Метилов 2-циано-1-/2-пропинил/-1Н-пирол-3-карбонов естер.

Разтворът, получен от смесването на 3,54 г тионилхлорид в 2 см<sup>3</sup> метиленхлорид, 2,2 г от продукта, получен в предишния етап в 15 см<sup>3</sup> метиленхлорид, се охлажда до 20<sup>0</sup>С. Реакционната смес се разбърква в продължение на 24 ч при стайна температура, концентрира се и се получава 1,8 г продукт, който се хроматографира върху силикагел, като се елуира със смес

циклохексан-етилацетат (7-3). Получават се 1,430 г от търсения продукт, топящ се при 112<sup>0</sup>С.

Етап Г. 3-/хидроксиметил/-1-/2-пропинил/-1Н-пироло-2-карбонитрил.

Смес от 830 мг продукт, получен в предишния етап, 8 см<sup>3</sup> тетраhydroфуран и 2 см<sup>3</sup> вода, се разбърква в продължение на 24 ч при температура 20<sup>0</sup>С. Накрая се прибавят 280 мг литиев борхидрид. Прибавят се 30 см<sup>3</sup> етилацетат, суши се и се концентрира до сухо. Получава се 750 мг продукт, който се хроматографира върху силикагел, като се елуира със смес циклохексан-етилацетат (6-4). Получават се 138 мг продукт, топящ се при 65<sup>0</sup>С.

Като се работи по метода, описан в пример 1, и се следват дадените схеми, се получават следните продукти.

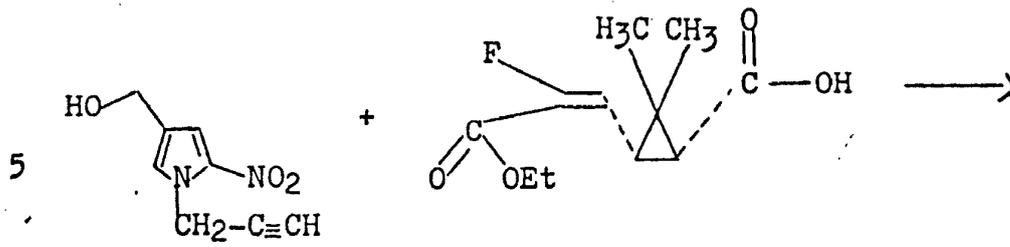
Пример 27. [1-/2-пропинил/-2-нитро-1Н-пирол-3-ил]метилов естер на 1D-цис-/Δ E/-2,2-диметил-3-/3-етокси-3-оксо-2-флуоро-1-пропенил/циклокарбоновата киселина.

5 Пример 23. [1-/2-пропинил/-2-нитро-1Н-пирол-3-ил]метилов естер на 1D-цис-2,2-диметил-3-/2,2-дибромоетенил/ циклопропановата киселина.

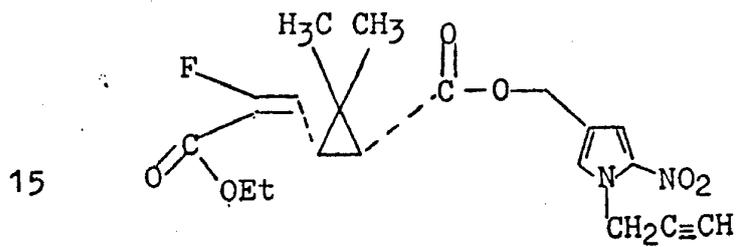
10 Пример 29. [1-/2-пропинил/-2-нитро-1Н-пирол-3-ил]метилов естер на 1D-цис-/Δ Z/-2,2-диметил-3-/3-метокси-3-оксо-1-пропенил/циклопропановата киселина.

15 Пример 30. [1-/2-пропинил/-2-нитро-1Н-пирол-4-ил]метилов естер на 1D-цис-/Δ E/-2,2-диметил-3-/3-тербутокс-3-оксо-2-флуоро-1-пропенил/циклопропановата киселина.

Пример 27 :



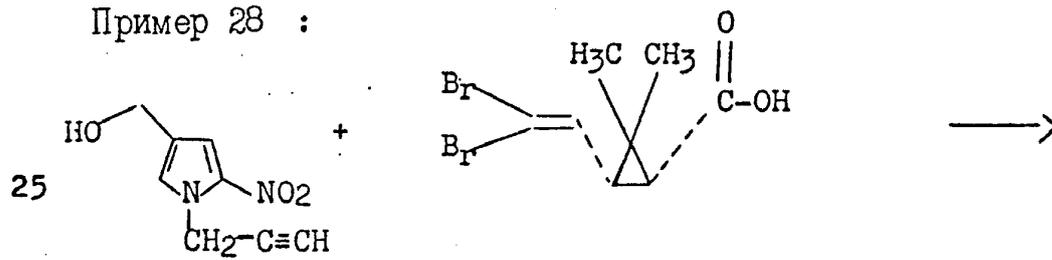
10



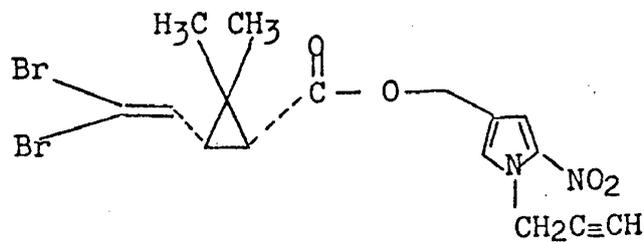
$$\alpha_D = +30^\circ \pm 2^\circ \quad (c=0,5\% \text{ толуол})$$

20

Пример 28 :



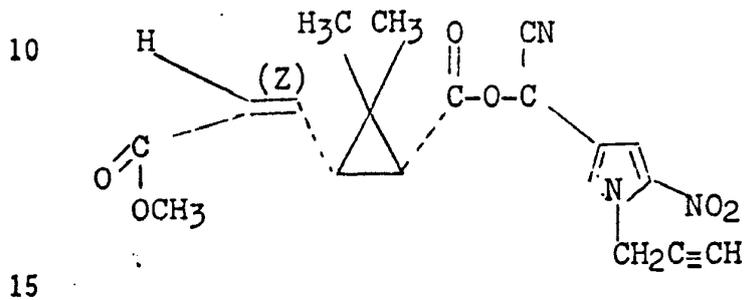
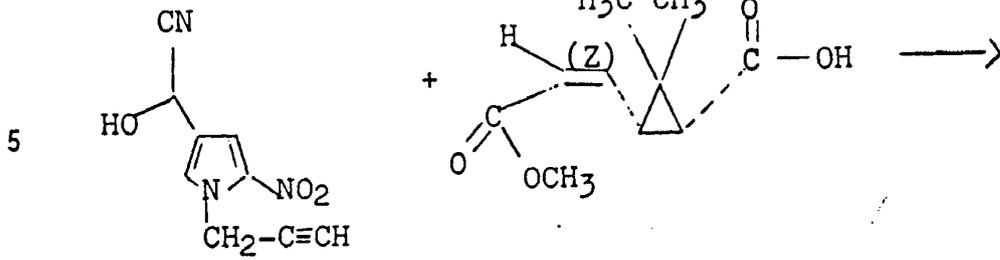
30



35

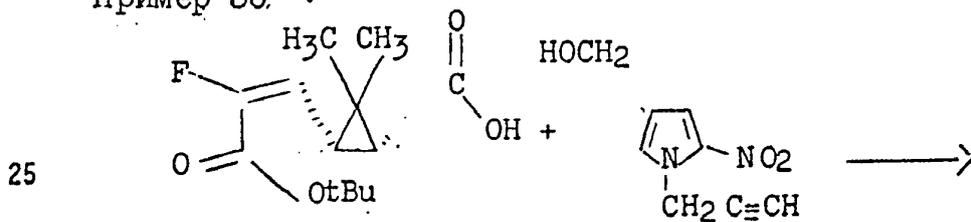
$$\alpha_D = -1,5^\circ \pm 1^\circ \quad (c=1\% \text{ толуол})$$

Пример 29 :

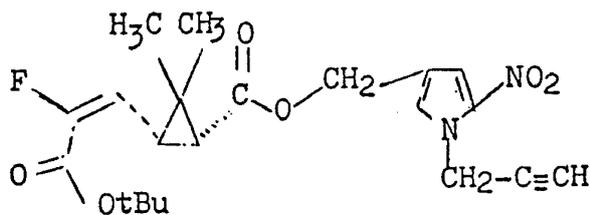

 $\alpha_D = +57^\circ \pm 2^\circ$  (c=0,5 % толуол)

20

Пример 30 :



30


 $\alpha_D = 42^\circ \pm 2^\circ$  (c= 0,5 % толуол)

Получаване 6. 1-/2-пропинил/-2-нитро-1Н-пирол-4-метанол, използван като изходен продукт в примери от 29 до 32 се получава по следния начин.

310 мг 50% натриев хлорид в масло се прибавя при температура  $+5^{\circ}\text{C}$  към разтвор, съдържащ 0,9 г 2-нитро-1Н-пирол-4-карбоксалдехид (получен по метода, описан в /5/) и  $15\text{ cm}^3$  тетраhydroфуран. Сместа се оставя да се темперира до стайна температура и се прибавят 0,53 см<sup>3</sup> пропаргилбромид. Реакционната смес се разбърква в продължение на 6 ч при температура  $60^{\circ}\text{C}$ , а след това - 18 ч при  $20^{\circ}\text{C}$ . Филтрира се и се концентрира до сухо. Получава се 1 г продукт, който се хроматографира върху силикагел, като се елуира със смес хептан-етилацетат (1-1). Така се получават 450 мг от търсения продукт, топящ се при  $128^{\circ}\text{C}$ .

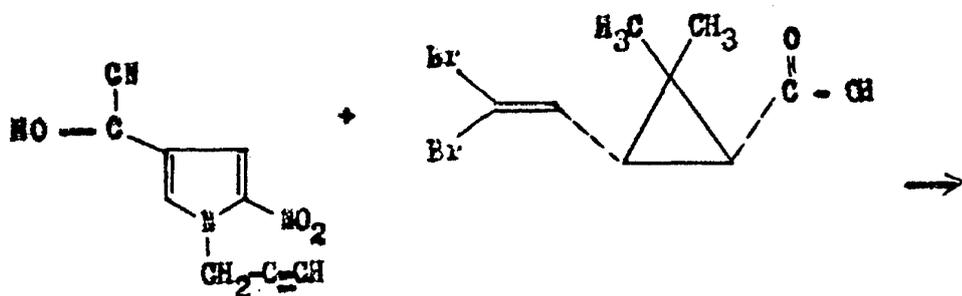
Етап Б. 1-/2-пропинил/-2-нитро-1Н-пирол-4-метанол.

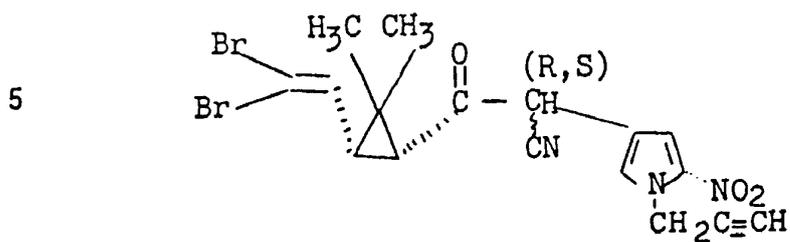
270 мг калиев борхидрид се прибавят към разтвор, съдържащ 450 мг от продукта, получен в горния стадий,  $30\text{ cm}^3$  тетраhydroфуран и  $4\text{ cm}^3$  вода. Сместа се разбърква в продължение на 15 мин, след което се излива в наситен разтвор на натриев хлорид, екстрахира се с етилацетат, суши се и се концентрира. Получават се 455 мг от търсения продукт.

Като се работи по метода, описан в пример 1, и като се следват дадените схеми, се получават следните продукти.

Пример 31. /D,L/-циано-[-1-/2-пропинил/-2-нитро-1Н-пирол-4-ил]метилов естер на 1D-цис-2,2-диметил-3-/2,2-дибромоеценил/-циклопропанова киселина.

Пример 32. /D,L/-циано-[-1-/2-пропинил/-2-нитро-1Н-пирол-4-ил]метилов естер на 1D-цис-Δ E/-2,2-диметил-3-/3-етокси-3-оксо-2-флуоро-1-пропенил/циклопропан карбоновата киселина.





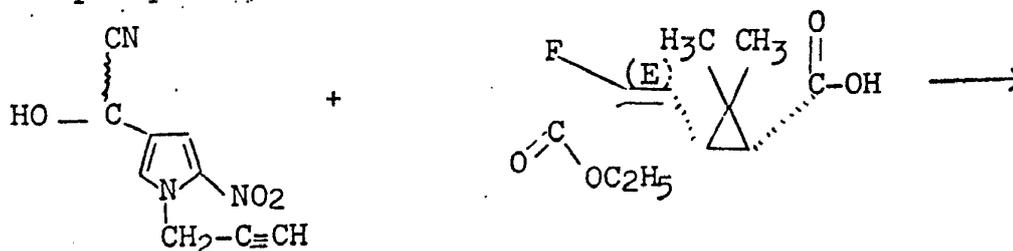
10

$$\alpha_D = +26,5^\circ \pm 2^\circ \quad (c = 0,5\% \text{ толуол})$$

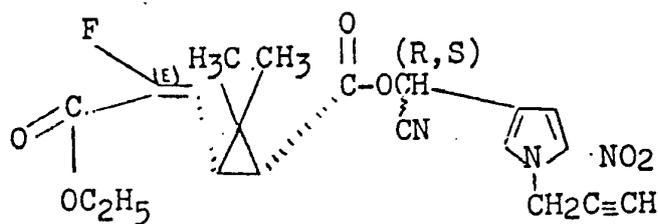
15

Пример 32 :

20



25



30

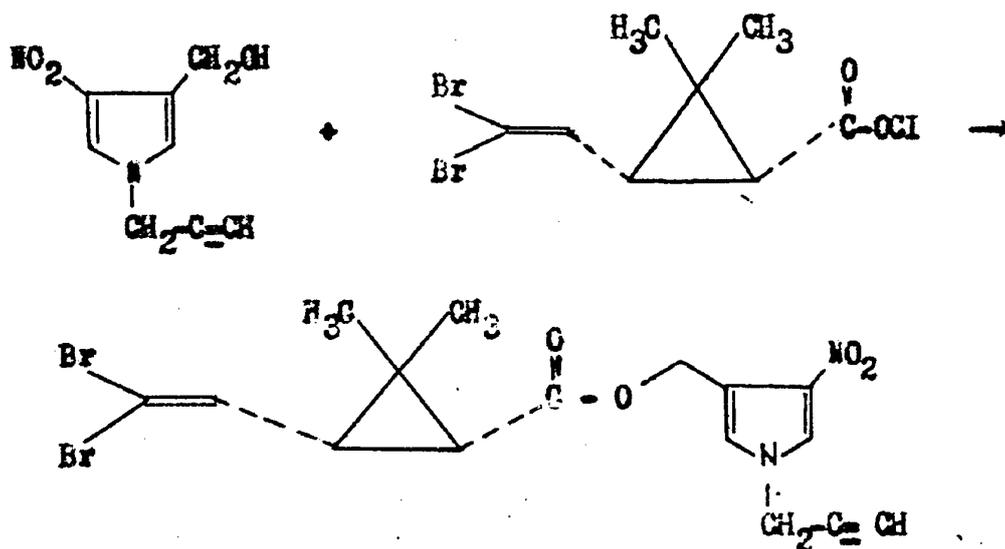
$$\alpha_D = +42^\circ \pm 5^\circ \quad (c = 0,2\% \text{ толуол})$$

Получаване 7. 1'- $\alpha$ -хидрокси-1-/2-пропинил/-1Н-5-нитро-3-ацетонитрилът, използван като изходно съединение за предишните примери, се получава по следния начин.

801 мг 1-/2-пропинил/-2-нитро-1Н-пирол-4-карбоксалдехид се смесват с 15 см<sup>3</sup> метанол и 3 см<sup>3</sup> вода. Прибавят се 3,6 см<sup>3</sup> оцетна киселина и сместа се охлажда до +5<sup>0</sup>С. Прибавя се 2,2 г натриев цианид и температурата се оставя да достигне до стайната, като сместа престоива при тази температура 4 ч. Реакционната смес се излива в ледена вода, екстрахира се с етилов етер и етерната фаза се промива с вода. Суши се и се концентрира. Получават се 920 г от търсения продукт.

Като се работи по метода, описан в пример 1, и се следва дадената схема, се получава следният продукт.

Пример 33. [1-/2-пропинил/-3-нитро-1Н-пирол-4-ил]метилов естер на 1D-цис-2,2-диметил-3-/2,2/-дибромоеценил/циклопропановата киселина.



$\alpha_D = -26,5^0 \pm 2^0$  (c=0,5% толуол)

Получаване 8. 3-нитро-2-/2-пропинил/-1Н-пирол-4-метанол, използван като изходен продукт се получава по следния начин.

Етап А. 1-/2-пропинил/-3-нитро-1Н-пирол-4-карбоксалдехид.

826 г 2-нитро-1Н-пироло-4-карбоксалдехид, получен по метода, описан в /6/, се изливат в 40 см<sup>3</sup> тетраhydroфуран. След това при темпе-

ратура +5<sup>0</sup>С се прибавят 280 мг 50% маслен разтвор на натриев хидрид. Температурата се оставя да достигне до 20<sup>0</sup>С и реакционната смес престоива при тази температура в продължение на 1 ч. След това се прибавят 1,19 г пропаргилбромид. Сместа се разбърква при температура 20<sup>0</sup>С в продължение на 18 ч. Филтрира се и се концентрира. Хроматографира се върху силикагел, като се елуира със смес хексан-етилацетат (1-1). Така се изолират 800 мг продукт, топящ се при 120<sup>0</sup>С.

Етап Б. 1-/2-пропинил/-3-нитро-1Н-пироло-4-метанол.

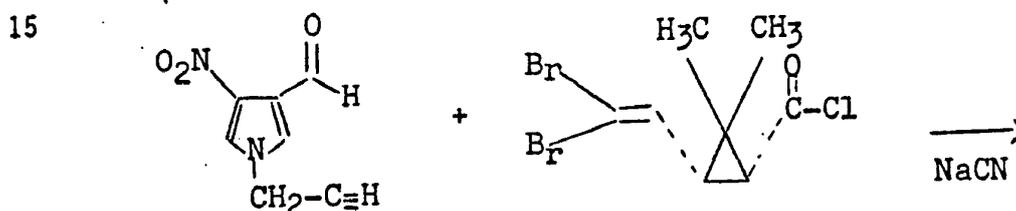
При температура 20<sup>0</sup>С, 242 мг калиев борхидрид се добавят към разтвор, съдържащ 400 мг продукт, получен в етап А, 30 см<sup>3</sup> тетраhydroфуран и 4 см<sup>3</sup> вода. Сместа се разбърква в продължение на 15 мин при температура на околната среда, прибавят се 10 см<sup>3</sup> наситен разтвор на натриев хлорид и се разбърква 5 мин при 20<sup>0</sup>С. Екстрахира се с етилацетат, суши се и се концентрира. Получават се 410 мг от търсения продукт, топящ се при 60<sup>0</sup>С.

Като се работи по метода, описан в пример 1, и съгласно дадената схема е получен следният продукт.

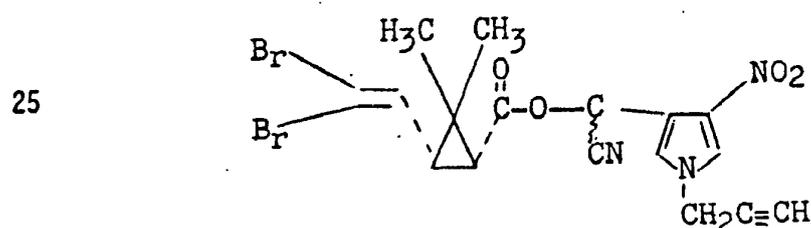
Пример 34.

/D,L/-циано-[1-/2-пропинил/-3-нитро-1Н-пирол-4-ил]-цианометилов естер на 1D-цис-2,2-диметил-3-/2,2/-дибромоеценил/циклопропановата киселина.

## Пример 34:



20



30

$$\alpha_D = -28,5^\circ \pm 1^\circ (d = 1,3 \% \text{ толуол})$$

Като се работи по метода, описан в пример 1, и се следват дадените схеми, се получават следните продукти.

Пример 35. [1-пропадиен/-1Н-пирол-3-ил]метил естер на 1D-цис-/Δ Е/-2,2-диметил-3-/3-етокси-3-оксо-2-флуоро-1-пропенил/циклопропановата киселина.

Пример 36. [1-пропадиен/-1Н-пирол-3-ил]метил естер на 1D-цис-2,2-диметил-3,3-дибромоетенил-циклопропановата киселина.

Получаване 9. 3-[1-/пропадиен/-пиролил]метанолът, използван като изходно съединение се получава по следния начин.

Етап А. 1-пропадиенил-1Н-пирол-3-карбоксалдехид.

1г пирол-3-карбоксалдехид се разтваря в 25 см<sup>3</sup> тетраhydroфуран. Разбърква се 15 мин при стайна температура. Охлажда се до 0<sup>0</sup>/5<sup>0</sup>С и се прибавят 523 мг 50% натриев хидрид в масло. Разбърква се 10 мин на студено, оставя се да достигне стайна температура и се разбърква в продължение на 40 мин под азот. Прибавят се 1 см<sup>3</sup> пропаргилбромид. Разбърква се в продъл-

жение на 2 ч при температура 40<sup>0</sup>/50<sup>0</sup>С. Реакционната смес се излива в 15 см<sup>3</sup> вода. Екстрахира се с метиленхлорид. Суши се и се концентрира чрез изпарение на разтворителя. Хроматографира се върху силикагел и се елуира със смес хексан-етилацетат (7-3). Получава се 1,166 г от търсения продукт.

Етап Б. 3-[1-/пропадиен/-пиролил]-метанол.

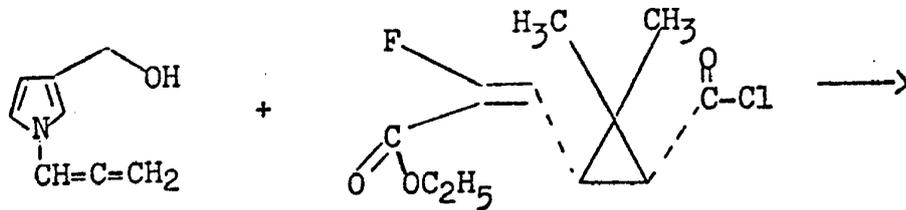
1,009 г от продукта, получен в етап А, се разтварят в разтвор, съдържащ 35 см<sup>3</sup> тетраhydroфуран и 6,7 см<sup>3</sup> вода. Сместа се разбърква в продължение на 15 мин при 20<sup>0</sup>С. Прибавят се 523 мг калиев борхидрид.

Разбърква се в продължение на 2 ч 15 мин при 20<sup>0</sup>С. Реакционната смес се излива в наситен разтвор на натриев хлорид във вода. Екстрахира се с метилен хлорид, суши се и се концентрира. Получава се 0,899 г продукт, който се използва в тази форма.

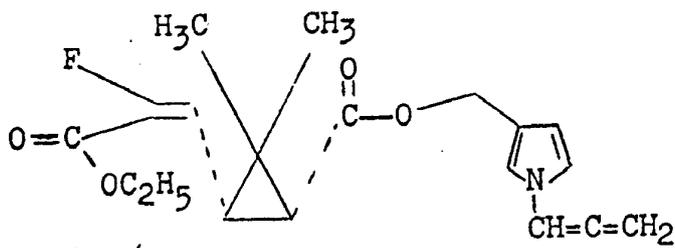
Като се работи по метода, описан в пример 1, и съгласно дадената схема, са получени следните продукти.

## Пример 35 :

10



15



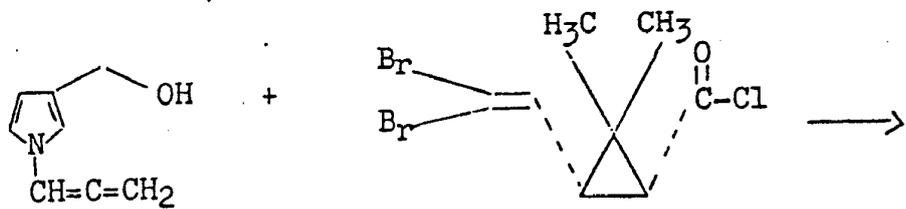
20

$$\alpha_D = +17^\circ \pm 1^\circ \quad (c = 0,8 \% \text{ толуол})$$

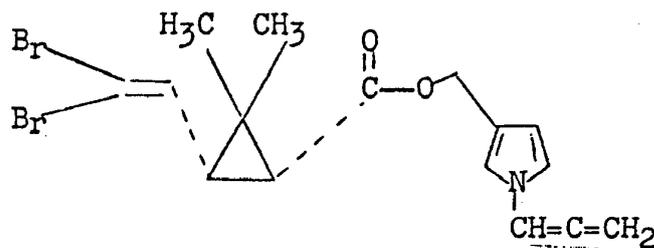
25

Пример 36 :

30



5



$$\alpha_D = -13,5^\circ \pm 1^\circ \quad (c = 1 \% \text{ толуол})$$

10

Пример 37. [1-/2-пропинил/-2-трифлуорметил-1Н-пирол-3-ил]метилов естер на 1D-цис-2,2-диметил-3-/2,2-дибромоеценил/-циклопропановата киселина.

Пример 38. [1-/2-пропинил/-2-трифлуорметил-1Н-пирол-3-ил]метилов естер на 1D-цис-/Δ E/-2,2-диметил-3-/3-етокси-3-оксо-2-флуоро-1-пропенил/-циклопропановата киселина.

Получаване 10. 1-/2-пропинил/-2-трифлуорметил-3-пирол-метанол.

Етап А. 1-/2-пропинил/-2-трифлуорметил-3-пирол-етилкарбоксилат.

1,8 см<sup>3</sup> 3-оксо-4,4,4-трифлуороетилбутаноат се въвежда при 10<sup>0</sup>С в разтвор от 3,15 см<sup>3</sup> 2-пропинамин в 10 см<sup>3</sup> вода. Реакционната смес се разбърква в продължение на 10 мин и се прибавят 1,65 см<sup>3</sup> 1,2-диброметилацетат.

Реакционната смес се загрява в продължение на 45 мин при 70<sup>0</sup>С. Екстрахира се с етилацетат. Суши се и се концентрира. Получават се 6 г масло, което се хроматографира върху сили-

кагел. Получават се 360 мг от търсения продукт.

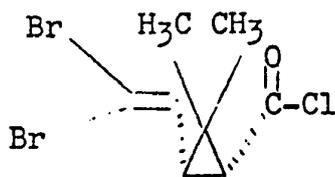
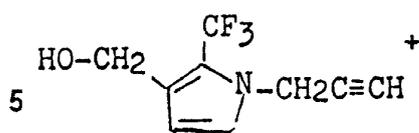
Етап Б. 1-/2-пропинил/-2-трифлуорметил-3-пирол-метанол.

- 5 При температура 5<sup>0</sup>С се смесват: разтвор, съдържащ 1,74 г от продукта, получен в етап А, 10 см<sup>3</sup> тетраhydroфуран и 270 мг алуминиево-литиев хидрид. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 3 ч. Охлажда се, прибавят се 10 см<sup>3</sup> етилацетат и няколко капки наситен разтвор на натриев и калиев хлорид. Суши се, концентрира се на студено и се получават 2,4 г масло, което се хроматографира върху силикагел, като се елуира със смес циклохексанетилацетат (8-2). Получават се 40 мг от търсения продукт, който се топи при 63<sup>0</sup>С.

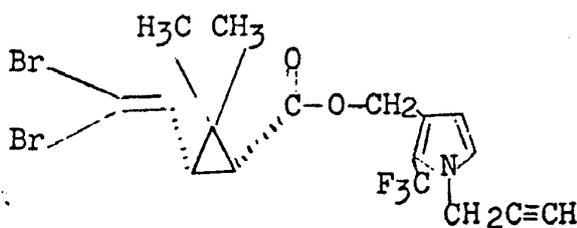
Като се работи по описания метод, могат да се получат следните продукти.

20

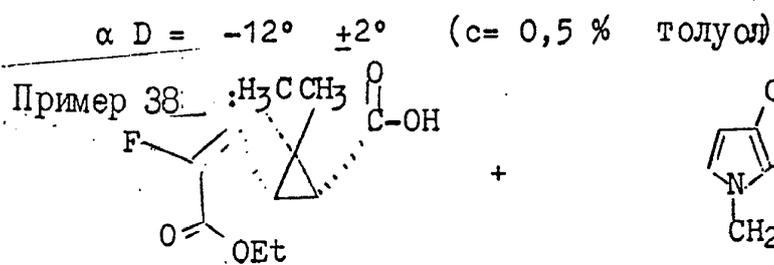
Пример 37 :



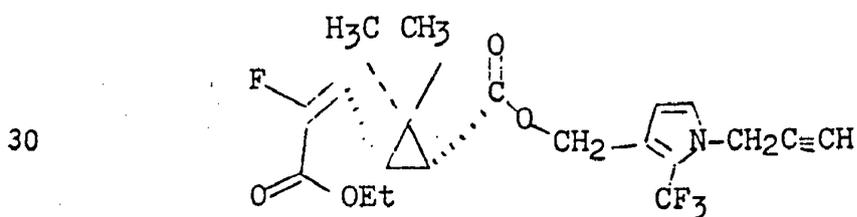
10



20

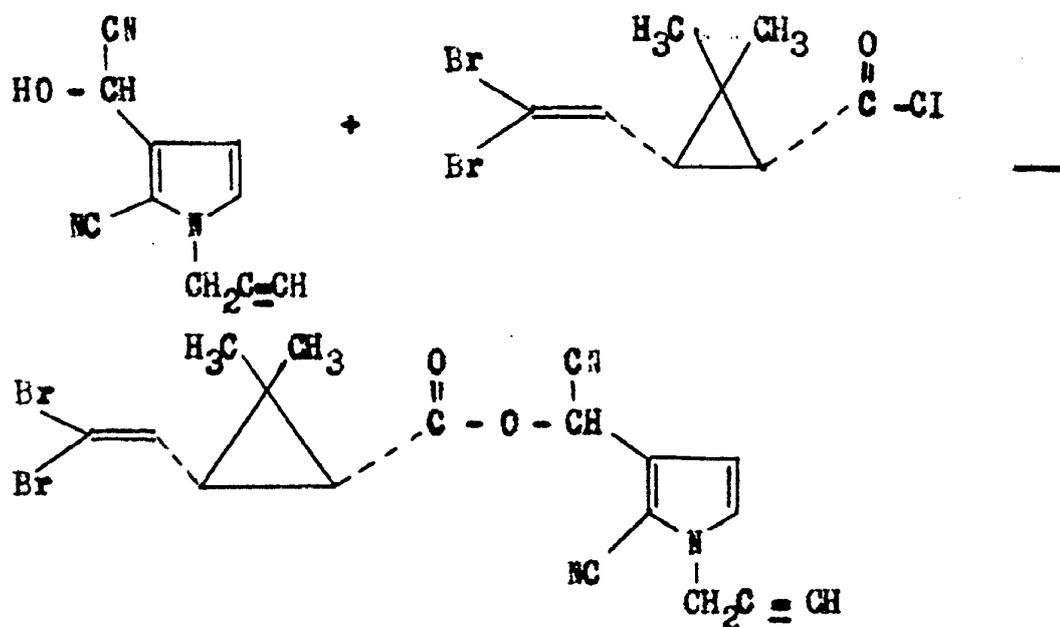


25



$\alpha D = +1 \pm 1^\circ$  (c = 0,5 % толуол)

35



Пример 40: [1-/2-пропинил/-трифлуорметил-1Н-пирол-3-ил]метилов естер на 1D-цис-/ Δ E/-2,2-диметил-3-/3-тербутилокси-3-оксо-2-флуоро-пропенил/ циклопропановата киселина.

Разтвор, съдържащ 455 мг дициклохексилкарбодимид, 3 мг диметиламинопиридин и 5 см<sup>3</sup> обезводнен метиленхлорид, се прибавя на капки в охладена в ледена баня смес от 450 мг 1-/2-пропинил/-2-трифлуорметил-3-пирол-метанол, 570 мг 1D-цис-/ Δ E/-2,2-диметил-3-/3-тербутокси-3-оксо-2-флуоро-1-пропенил/-циклопропанкарбонова киселина и 4 см<sup>3</sup> безводен метилен хлорид. Реакционната смес се оставя да достигне стайна температура и се разбърква в продължение на 5 ч. Образуваната утайка се отделя чрез филтриране. Филтратът се концентрира и се екстрахира в изопропилов етер. Нерастворимият остатък се отделя чрез филтриране. Филтратът се концентрира и се хроматографира върху силикагел, като се елуира със смес от хексан-етилацетат (9-1). Получават се 518 мг от търсения продукт.

Пример 41. [1-/2-пропинил/-2-трифлуорметил-1Н-пирол-3-ил]-метилов естер на 1D-цис-2,2-диметил-3-етенил-циклопропан карбоновата киселина.

Като се работи по метода, описан в пример 1, от 610 мг 1D-цис-2,2-диметил-3-етенил-циклопропанкарбонова киселина и 800 мг 1-/2-пропинил/-2-трифлуорметил-3-пиролметанол се получава 1,28 г от търсения продукт.  $(\alpha)_D = +9^0$  (0,2% толуол).

Пример 42. [1-/2-пропинил/-2-трифлуорметил-1Н-пирол-3-ил]-метилов естер на 1D-цис-/Z/-2,2-диметил-3-/3-метокси-3-оксо-1-пропенил/ циклопропанкарбонова киселина.

Като се работи по описания в пример 1 метод, от 860 мг 1D-цис-/Z/-2,2-диметил-3-/3-метокси-3-оксо-1-пропенил-циклопропан карбонова киселина и 800 мг 1-/2-пропинил/-2-трифлуорметил-3-пиролметанол, се получават 1,18 г от търсения продукт.

$(\alpha)_D = +17,5^0$  (0,7%, толуол).

Пример 43. [1-/2-пропинил/-2-циано-1Н-пирол-3-ил]-метилов естер на 1D-цис-/Z/-2,2-диметил-3-/2-хлоро-3,3,3-трифлуоро-1-пропенил]-циклокарбоновата киселина.

В 12 см<sup>3</sup> метиленхлорид се смесват 430 мг [1-/2-пропинил/-2-циано-1Н-пирол-3-ил]-метилов естер, 600 мг 1D-цис-/Z/-2,2-диметил-3-/2-хлоро-3,3,3-трифлуоро-1-пропенил]-циклопропанкарбонова киселина и към получения разтвор се

прибавя при 0°C на капки разтвор от 509 мг дициклохексилкарбодимид и 3 мг диметиламинопиридин в 2 см<sup>3</sup> метиленхлорид. Реакционната смес се разбърква в продължение на 5 ч при 20°C, филтрира се, филтратът се концентрира до сухо, прибавя се изопропилов етер, неразтворимата утайка се отделя чрез филтриране, филтратът се концентрира до сухо, прибавя се смес от хексан и изопропилов етер /1-1/, филтрира се, филтратът се концентрира до сухо, остатъкът се хроматографира върху силикагел, като се елуира със смес от хексан и изопропилов етер (1-1), към получения продукт се прибавя малко карбамид, 2 см<sup>3</sup> изопропилов етер, образуваният неразтворим остатък се отстранява чрез филтриране, концентрира се до сухо чрез дестилация под понижено налягане и се получават 896 мг от търсения продукт.

( $\alpha$ )<sub>D</sub> = +7<sup>0</sup> (с = 0,4% толуол).

Анализ: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:884,789

Изчислен: C% 56,19 N% 4,19 Cl% 9,21 F% 14,8N% 7,28

Намерен: 56,3 4,4 9,0 14,9 7,2

Пример 44. Циано-[1-/2-пропинил/-1Н-пирол-3-ил]метилов естер на 1D-цис-/Е/-2,2-диметил-3-/3-етокси-2-флуоро-3-оксо-1-пропенил/-циклопропанкарбоновата киселина.

В 30 см<sup>3</sup> метилен хлорид се разтварят 2 г D, L- $\alpha$ -циано[2-циано-1-/2-пропинил/-1Н-пирол-3-ил]-4-метанол, 2,48 г 1D-цис-/Е/-2,2-диметил-3-/3-етокси-2-флуоро-3-оксо-1-пропенил/-циклопропанкарбоновата киселина и се прибавя при температура +10°C в продължение на около 30 мин разтвор на около 2,22 г дициклохексилкарбодимид и на 13 мг 4-диметиламинопиридин в 30 см<sup>3</sup> метиленхлорид, разбърква се в продължение на 18 ч при 20°C, филтрира се, концентрира се до сухо, прибавя се етилов етер, филтрира се, концентрира се до сухо, остатъкът се хроматографира върху силикагел, като се елуира с хексан-етилацетат (7-3) и така се получават 3,14 г от търсения продукт.

( $\alpha$ )<sub>D</sub> = +40<sup>0</sup> (с = 1%, толуол)

Анализ: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>:397,409

Изчислено: C% 63,47 N% 5,07 F% 4,78 N% 10,57

Измерено: 63,4 5,1 4,8 10,3

Получаване 11. 4-хидрокси-1-/2-пропинил/-1Н-пироло-5-циано-3-ацетонитрилът, използван като изходно съединение в пример 44, мо-

же да се получи по следния начин.

Смесват се 6 г 1-/2-пропинил/-1Н-пироло-2-карбонитрил, 125 см<sup>3</sup> метанол и 25 см<sup>3</sup> вода, охлаждат се до +5°C и се прибавят 15,2 см<sup>3</sup> оцетна киселина, а след това, на няколко пъти 9,3 г натриев цианид. Остава се температурата да се повиши до 20°C в продължение на 4 ч, излива се върху 1 л вода и се екстрахира с етилов етер. Органичните фази се сушат, концентрират се до сухо и се получават 7 г от очаквания продукт. Т.т. 60°C.

Пример 45. [1-/2-пропинил/-3-трифлуорметил-1Н-пирол-4-ил-]метилов естер на 1D-цис-/Е/-2,2-диметил-3-/2-флуоро-3-оксо-3-тербутокси-пропинил/-циклопропан карбоновата киселина.

В 25 см<sup>3</sup> метиленхлорид се разтваря 1 г 1-/2-пропинил/-3-трифлуорметил-1Н-пироло-4-метанол, 1,5 г 1D-цис-/Е/-2,2-диметил-3-/2-флуоро-3-оксо-3-тербутокси-пропенил/ циклопропанкарбоновата киселина. При 0°C се подава постепенно смес от 1,3 г дициклохексилкарбодимид, 150 мг 4-диметиламинопиридин в метиленхлорид, разбърква се в продължение на 15 мин при 0°C, а след това 2 ч при 20°C, филтрира се, филтратът се концентрира до сухо, прибавя се изопропилов етер, довежда се до 0°C, филтрира се, концентрира се до сухо чрез дестилация под понижено налягане, хроматографира се двукратно върху силикагел, като се елуира със смес хексан-етилацетат (85-15) и се получават 1,7 г от търсения продукт.

( $\alpha$ )<sub>D</sub> = 40,5<sup>0</sup> (с = 0,7%, толуол)

53 Анализ: C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>4</sub>:443,443

Изчислено: C% 59,6N% 5,68F% 17,14N% 3,16

Измерено: 59,2 5,7 17,1 3,2

Получаване 12. 4-/2-пропинил/-3-трифлуорметил-1Н-пирол-4-метанолът, използван като изходно съединение в пример 45, може да бъде получен по следния начин.

Етап А. 3-трифлуорметил-1Н-пироло-4-етилкарбоксилат

54 В 200 см<sup>3</sup> смес от диметилсулфоксид и етилов етер (1-2), се поставят 7,4 г 4,4,4-трифлуоретил бутеноат /7/ и 8,6 г тозилметилизоцианид и на малки порции 2,9 г натриев хидрид - 50% във вазелиново масло. Наблюдава се отделяне на водород. Сместа се разбърква 30 мин при 20°C, прибавят се няколко капки оцетна киселина, излива се в смес от вода и лед, екстра-

хир се с етер, концентрира се до сухо чрез дестилация под понижено налягане, остатъкът се хроматографира върху силикагел, като се елуира със смес от хексан и етилацетат (7-3) и се получават 6,6 г от търсения продукт. Т.т. 165<sup>0</sup>С.

Анализ: C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>:207,154

Изчислено: C% 46,39 N% 3,85 F% 27,51 N% 6,76

Измерено: 46,5 3,9 27,1 6,8

Етап Б: 1-/2-пропинол/-3-трифлуорметил-1Н-пирол-4-карбоксалдехид.

В 10 см<sup>3</sup> тетраhydroфуран се зарежда 1 г 3-трифлуорметил-1Н-пироло-4-етилкарбоксилат, получен в етап А, след това, при 0<sup>0</sup>С, на малки фракции се зареждат 240 мг натриев хидрид във вазелиново масло (50%), разбърква се в продължение на 30 мин при 20<sup>0</sup>С, охлажда се до 0<sup>0</sup>С, подава се разтвор на 0,45 см<sup>3</sup> пропаргилбромид в 1 см<sup>3</sup> тетраhydroфуран, разбърква се в продължение на 30 мин при 0<sup>0</sup>С, след това 1 ч при 20<sup>0</sup>С, охлажда се до 0<sup>0</sup>С, прибавя се малко натриев хидрид, след това 0,45 см<sup>3</sup> пропаргилбромид в 1 см<sup>3</sup> тетраhydroфуран, разбърква се при 0<sup>0</sup>С, излива се във вода, екстрахира се с метиленхлорид, концентрира се до сухо чрез дестилация под понижено налягане, остатъкът се хроматографира върху силикагел, като се елуира със смес от хексан и етилацетат (8-2) и се получават 0,950 мг от търсения продукт. Т.т. 58<sup>0</sup>С

Етап В. 1-/2-пропинил/-3-трифлуорметил-1Н-пироло-4-метанол

В разтвор на 12,6 г 1-/2-пропинил/-3-трифлуорметил-1Н-пироло-4-етилакарбоксилат, получен в етап Б, в 65 см<sup>3</sup> тетраhydroфуран, се зареждат при 0<sup>0</sup>С на малки порции 1,95 г литиево-алуминиев хидрид, разбърква се 2 ч при 20<sup>0</sup>С, прибавят се 10 см<sup>3</sup> етилацетат, за да се отстрани евентуалният излишък от хидрида, ре-

акционната смес се излива в наситен разтвор на натриев и калиев тартарат, екстрахира се с етилацетат, концентрира се до сухо чрез дестилация под понижено налягане, остатъкът се хроматографира върху силикагел, като се елуира със смес от хексан и етилацетат (7-3) и се получават 5,7 г от търсения продукт. Т.т. 45<sup>0</sup>С.

Като се работи по метода, описан в пример 43, или съгласно методите /II/ или /III/ и като се следват дадените по-долу схеми, са получени следните продукти:

Пример 46. D, L-циано-[1-бензоил/-1Н-пирол-3-ил]-метилов естер на 1D-цис-2,2-диметил-3-/2,2-диброметенил/-циклопропанкарбоновата киселина.

Пример 47. [1-/2-пропинил/-2-метокси-2-оксо-1Н-пирол-3-ил]метилов естер на 1D-цис-2,2-диметил-3-/2,2-диброметенил/-циклопропанкарбоновата киселина.

Пример 48. D или L-циано-[1-/2-пропинил/-2-метоксикарбонил-1Н-пирол-3-ил]метилов естер на 1D-цис-2,2-диметил-3-/2,2-диброметенил/-циклопропанкарбоновата киселина.

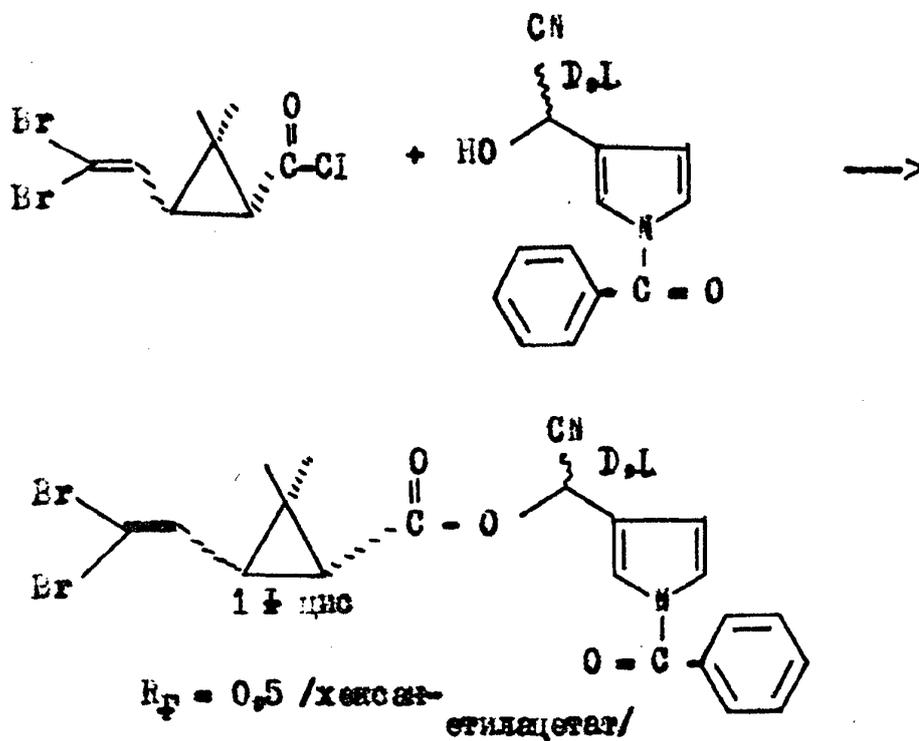
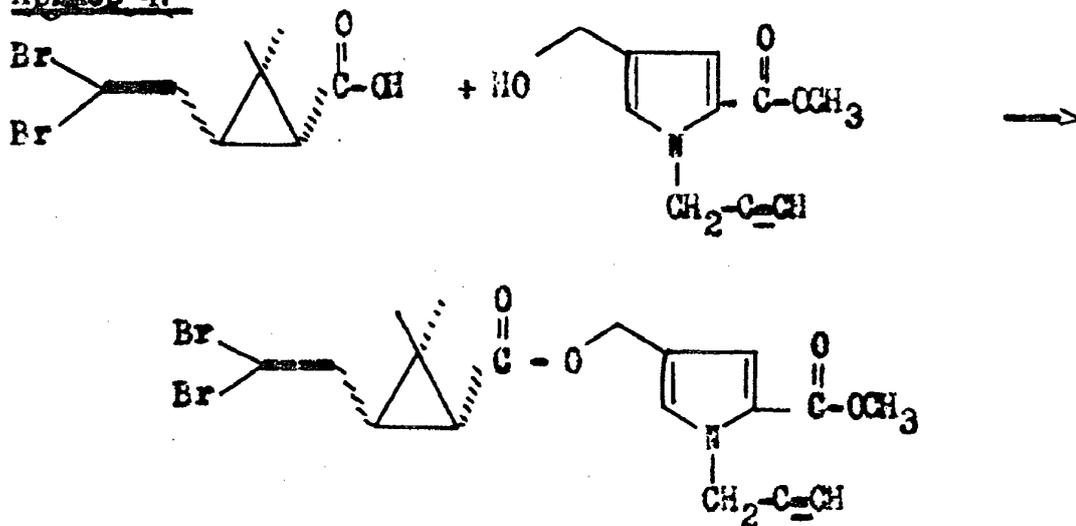
Пример 49. [1-/2-пропинил/-2-циано-1Н-пирол-3-ил] метилов естер на 1D-транс-/Е,1/3-/Z,2/3/-2,2-диметил-3-/2-хлоро-2-трифлуорметилетенил/-циклопропановата киселина.

Пример 50. D, L-циано-[1-/2-пропинил/-1Н-пирол-3-ил]метилов естер на 1D-цис-2,2-диметил-3-/2,2-диброметенил/-циклопропановата киселина.

Пример 51. [1-/2-пропинил/-2-циано-1Н-пирол-3-ил] метилов естер на 1D-цис-2,2-диметил-3-/3-метокси-3-оксо-1-пропенил/-циклопропановата киселина.

Пример 52. [1-/2-пропинил/-2-циано-1Н-пирол-3-ил] метилов естер на 1D-цис-2,2-диметил-3-/2-флуоро-2-етокси-2-оксо-1-пропенил/-циклопропановата киселина.

Пример 46.

Пример 47 $(\alpha)_D = -6^0$ 

(C = 0,5%, толуол)

Получаване 13.  $\alpha$ -циано-3-[1-бензоил-1-пирол]метиловият алкохол, използван като изходно съединение в пример 46, може да се получи по следния начин.

Етап А. 1-бензоил-3-формил-пирол

500 мг 3-формилпирол се разтварят в 10 см<sup>3</sup> тетраhydroфуран и се прибавят наведнъж 227 мг натриев хидрид като 55% дисперсия във вазелиново масло при 20°C. Отделя се голямо количество газове. Сместа се разбърква в продължение на 15 мин, а след това при температура +5°C на капки се прибавя разтвор от 0,58 см<sup>3</sup> бензоилхлорид в 2 см<sup>3</sup> тетраhydroфуран и се разбърква 2 ч при 20°C, разрежда се с вода, екстрахира се с етер, концентрира се до сухо чрез дестилация под понижено налягане, остатъкът се хроматографира върху силикагел, като се елуира със смес хексан и етилацетат (7-3) и се получават 558 мг от търсения продукт.

ЯМР-спектър (деутериран хлороформ)

пикове от 6,8 до 6,9 ppm, дължащи се на водорода на 4-то място в пироловия пръстен;

пик при 7,4 ppm, дължащ се на водорода на 5-то място в пиrola;

пикове от 7,5 до 8,0 ppm от водородите на фенила;

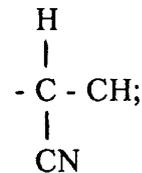
пик при 7,93 ppm от водорода на 2-ро място в пиrola;

пик при 10,0 ppm от водорода във формила.

Етап В:  $\alpha$ -циано-3-[1-бензоил-1-пирол]метиловият алкохол. Смесват се 0,9 г 1-бензоил-3-формилпирол, 12 см<sup>3</sup> метанол, 4 см<sup>3</sup> вода, 1 см<sup>3</sup> оцетна киселина и 0,47 г натриев цианид. Сместа се разбърква при 20°C в продължение на 4 ч, излива се в ледена солена вода, екстрахира се етилацетат, концентрира се до сухо чрез дестилация под понижено налягане, остатъкът се хроматографира върху силикагел, като се елуира със смес от хексан и етилацетат (1-1) и се получават 0,57 г от търсения продукт. Т.т. 85°C.

ЯМР-спектър (деутериран хлороформ)

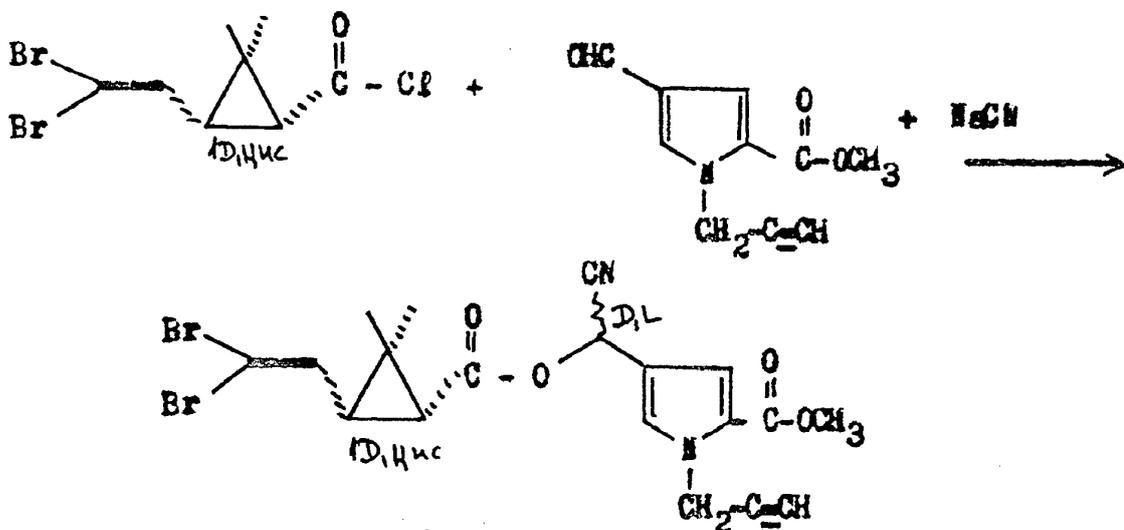
пик при 5,5 ppm, дължащ се на водорода от групата



пик при 6,5 ppm, дължащ се на водорода от 4-то място в пиrola;

пикове от 7,3 до 7,9, дължащи се на водородите от фенила.

Пример 48.



/ алфа / D = -36,5<sup>0</sup> / c = 0,4% , толуол\

Получаване 14.

4-/хидроксиметил/-1-/2-пропенил/-1Н-пирол-2-метилкарбоксилатът, използван като изходно съединение в пример 47 може да се получи по следния начин.

Етап А. 1Н-пирол-2-метилкарбоксилат

В смес от 4,3 см<sup>3</sup> пиридин и 3,5 см<sup>3</sup> метанол се прибавя на капки на студено 40 см<sup>3</sup> 45 милимолов разтвор на 2-хлоркарбонил-4-пиролхлорметилен. Реакционната смес се промива с вода, след това с 6 см<sup>3</sup> 1N натриева основа, екстрахира се метиленхлорид, органичните фази се сушат, концентрират се до сухо и се хроматографира върху силикагел, като се елуират със смес хексан-етилацетат (8-2) и се получават 4,014 г от очаквания продукт. Т.т. около 74<sup>0</sup>С.

Етап Б. 1-/2-пропинил/-1Н-пирол-2-метилкарбоксилат.

3,302 г 1Н-пирол-2-метилкарбоксилат се разтварят в 40 см<sup>3</sup> тетраhydroфуран и се прибавят при 0<sup>0</sup>С 1,422 г натриев хлорид - 50% суспензия във вазелиново масло. Реакционната смес се разбърква в продължение на 1 ч при 20<sup>0</sup>С и се прибавя на капки разтвор от 2 см<sup>3</sup> пропаргилхлорид в 10 см<sup>3</sup> тетраhydroфуран, разбърква се 11 ч при 50<sup>0</sup>С и след като се прибавят 5 см<sup>3</sup> пропаргилхлорид, реакционната смес се излива във вода, екстрахира се с метиленхлорид, концентрира се до сухо чрез дестилация под понижено налягане, остатъкът се хроматографира върху силикагел, като се елуира със смес от хексан и етилацетат (9-1) и се получава 2,993 г от търсения продукт.

ЯМР-спектър (деутериран хлороформ)

пикове при 2,37-2,42-2,46 ppm, дължащи се на водорода от -Н-С≡Н;

пик при 3,8 ppm, дължащ се на водородите от -ОСН<sub>3</sub>;

пикове при 5,16-5,20 ppm, дължащи се на водородите -СН<sub>2</sub>-С≡Н;

пикове от 6,1 до 6,2 ppm, дължащи се на водорода от 4-то място в пиrolа;

пикове от 6,9 до 7,0 ppm и от 7,1 до 7,2 ppm, дължащи се на водородите от 3-то и 5-то място в пиrolа.

Етап В. 4-формил-1-/2-пропинил/-1Н-пироло-2-метилкарбоксилат.

Смесват се 2,981 г 1-/2-пропинил/-1Н-пироло-2-метилкарбоксилат в 11 см<sup>3</sup> метиленхлорид и 1 см<sup>3</sup> нитрометан в 4 см<sup>3</sup> метиленхлорид, за да се получи разтвор А. 4,312 г алуминиев хло-

рид се суспендират в 11 см<sup>3</sup> метиленхлорид, охладят се до -62<sup>0</sup>С и се прибавя на капки разтворът А, а след това и разтвор, съдържащ 2,3 см<sup>3</sup> дихлорметил-метилов етер и 19 см<sup>3</sup> метиленхлорид. Реакционната смес се разбърква 2 ч

при -60<sup>0</sup>С, след това 1 ч при стайна температура. Прибавят се 200 см<sup>3</sup> метиленхлорид и 300 см<sup>3</sup> вода, неутрализира се с 11 см<sup>3</sup> 10 N натриева основа, разбърква се, декантира се, органичната фаза се промива с разтвор на калиев бикарбонат, суши се и се концентрира до сухо. Остатъкът се хроматографира върху силикагел, като се елуира със смес хексан-етилацетат (7-3) и се получават 2,734 г от очаквания продукт.

Етап Г. 4-/хидроксиметил/-1-/2-пропинил/-1Н-пирол-2-метилкарбоксилат се разтварят в 12 см<sup>3</sup> тетраhydroфуран и 3,3 см<sup>3</sup> вода, прибавят се 426 мг калиево-борен хидрид, разбърква се 5 ч при 20<sup>0</sup>С и реакционната смес се излива в наситен воден разтвор на натриев хлорид, екстрахира се с метиленхлорид, концентрира се до сухо чрез дестилация под понижено налягане и се получават 758 мг от търсения продукт.

Т.т. 77<sup>0</sup>С.

Инфрачервен спектър (хлороформ).

абсорбция при 3609 см<sup>-1</sup>, дължаща се на -ОН; абсорбция при 3307 см<sup>-1</sup>, дължаща се на

-С≡СН;

абсорбция при 2110 см<sup>-1</sup>, дължаща се на -С≡С;

абсорбция при 1702 см<sup>-1</sup>, дължаща се на -С=О;

абсорбция при 1445 см<sup>-1</sup>, дължаща се на -СН<sub>3</sub>; абсорбция при 1564, 1476 см<sup>-1</sup>, дължаща се на хетероцикъл.

Пример 50. D,L-циано-[1-/2-пропенил/-1Н-пирол-3-ил]метилов естер на 1D-цис-2,2-диметил-3-/2,2-диброметенил-циклопропанкарбоновата киселина.

В хидрогенизатор се смесват 682 г D,L-циано-[1-/2-пропинил/-1Н-пирол-3-ил]метилов естер на 1D-цис-2,2-диметил-3-/2,2-диброметенил-циклопропан карбоновата киселина, 25 см<sup>3</sup> диоксан, прибавят се 147 мг 5%-ов паладий върху бариев сулфат, 0,1 см<sup>3</sup> хинолеин, продухва се и се разбърква под водород, при което се абсорбират 35 см<sup>3</sup> водород, след което хидрогенацията се спира. Реакционната смес се филтрира, филтратът се концентрира до сухо чрез дестилация под понижено налягане, остатъкът

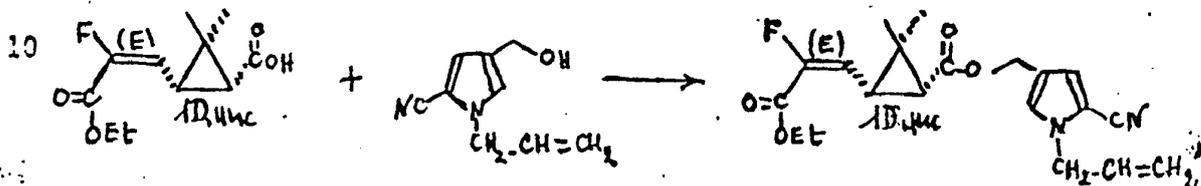
се хроматографира, като се елуира със смес хексанетилацетат (85-15) с 2% триетиламин и се получават 535 мг от търсения продукт. Т.т.  $60^{\circ}\text{C}$ . ( $\alpha$ )<sub>D</sub> =  $-54^{\circ}$  (с = 0,6%, толуол).

Като се работи по метода, описан в пример 543, или съгласно метод II/, III/ или IV/ и след-

вайки посочените схеми са получени следните продукти.

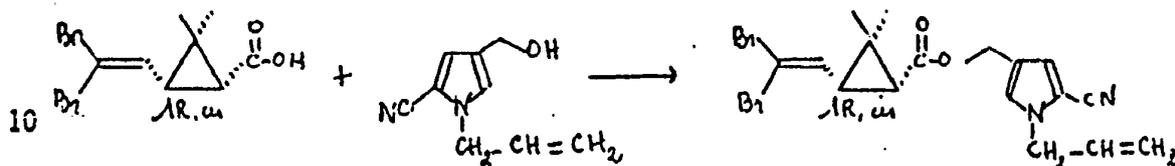
Пример 53. [1/2-пропенил/-2-циано-1Н-пирол-4-ил]метил естер на 1D-цис-/E/-2,2-диметил-3-/2-флуоро-2-етокси-2-оксо-1-пропенил/- циклопропанкарбоновата киселина.

### Пример 53:



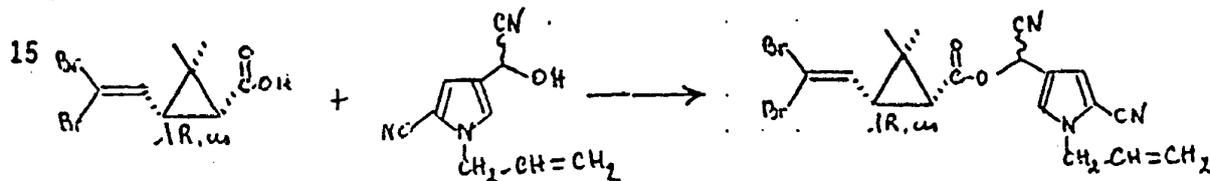
$$[\alpha]_D = +25^{\circ} \text{ (с = 0,7\%, \text{ТОЛУОЛ})}$$

### Пример 54:



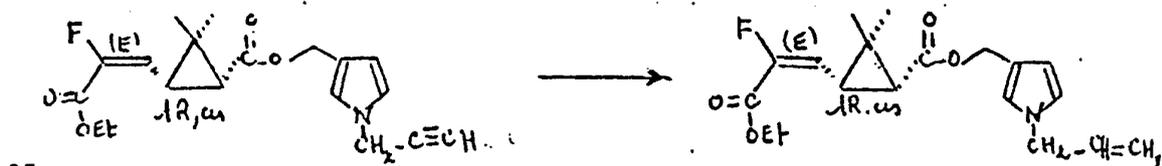
$$[\alpha]_D = -11,5^{\circ} \text{ (с = 0,5\%, \text{ТОЛУОЛ})}$$

### Пример 55 :



$$[\alpha]_D = +7^{\circ} \text{ (с = 0,5\%, \text{ТОЛУОЛ})}$$

### 20 Пример 56:



$$[\alpha]_D = +15,5^{\circ} \text{ (с = 0,4\%, \text{ТОЛУОЛ})}$$

Пример 54. [1-/2-пропенил/-2-циано-1Н-пирол-4-ил]метилов естер на 1D-цис-2,2-диметил-3-/2,2-дибромоеценил/циклопропанкарбоновата киселина.

Пример 55. D, L-циано-[1-/2-пропенил/-2-циано-1Н-пирол-4-ил]метилов естер на 1D-цис-2,2-диметил-3-/2,2-дибромоеценил/циклопропановата киселина.

Пример 56. [1-/2-пропенил/-1Н-пирол-3-ил]метилов естер на 1D-цис-/Е/-2,2-диметил-3-/2-флуоро-3-етокси-3-оксо-1-пропенил/-циклопропанкарбоновата киселина.

Пример 57. [1-/2-пропинил/-2-циано-1Н-пирол-4-ил]пропин-2-илов естер на 1D-цис-/Е/-2,2-диметил-3-/2-флуоро-3-етокси-3-оксо-1-пропенил/-циклопропанкарбоновата киселина.

Пример 58. D, L-циано-[1-/2-пропенил/-2-циано-1Н-пирол-4-ил]метилов естер на 1D-цис-/Е/-2,2-диметил-3-/2-флуоро-3-етокси-3-оксо-1-пропенил/-циклопропанкарбоновата киселина.

Пример 59. [1-/2-пропинил/-2-циано-1Н-пирол-4-ил]-1-етилов естер на 1D-цис-2,2-диметил-3-/2,2-дибромоеценил/-циклопропановата киселина.

Получаване 15.

[2-циано-1-/2-пропенил/-1Н-пирол-4-метанолът], използван като изходно съединение в пример 53 може да се получи по следния начин.

Етап А. 1-/2-пропенил/-2-циано-1Н-пирол-4-карбоксалдехид.

В смес от 20 г 2-циано-4-формил-1Н-пирол и 250 см<sup>3</sup> тетраhydroфуран, се прибавя на малки порции 8,01 г 50% суспензия на натриев хидрид във вазелиново масло, прибавя се при 20<sup>0</sup>С на капки, смес от 14 см<sup>3</sup> алилбромид и 20 см<sup>3</sup> тетраhydroфуран. Сместа се разбърква в продължение на 2 ч при 60<sup>0</sup>С, прибавят се 14 см<sup>3</sup> алилбромид, разбърква се 2 ч при 60<sup>0</sup>С и се излива във вода, екстрахира се с метиленхлорид, концентрира се до сухо, чрез дестилация под понижено налягане и остатъкът се хроматографира върху силикагел, като се елуира със смес от хексан и етилацетат (6-4), при което се получават 24,1 г от търсения продукт.

Етап Б. [2-циано-1-/2-пропенил/-1Н-пирол-4-метанол]

Смесват се 14,1 г 4-формил-2-циано-1-/2-пропенил/-1Н-пирол, 160 см<sup>3</sup> тетраhydroфуран, 43 см<sup>3</sup> вода, прибавят се 481 мг литиево-борен хидрид и сместа се разбърква в продължение на

30 мин при 20<sup>0</sup>С, прибавят се нови 493 мг литиево-борен хидрид, разбърква се 30 мин при 20<sup>0</sup>С, прибавя се етилацетат, излива се в наситен воден разтвор на натриев хлорид, екстрахира се с етилацетат, концентрира се до сухо чрез дестилация под понижено налягане, остатъкът се хроматографира върху силикагел, като се елуира със смес хексан и етилацетат (55-45) и се получават 13,882 г от търсения продукт.

ЯМР-спектър (деутериран хлороформ).

пик при 1,97 ppm, дължащ се на водорода от -ОН;

пик при 4,5 ppm, дължащ се на водородите от -N-CH<sub>2</sub>;

пикове при 5,0 до 5,4, дължащи се на водородите от =CH<sub>2</sub>;

пикове от 5,7 до 6,2, дължащи се на водорода от -CH=;

пикове от 6,8 до 6,9 ppm, дължащи се на ароматните водороди.

Получаване 16.

α -хидрокси-[2-циано-1-/2-пропенил/-]4-пирол ацетонитрил, използван като изходно съединение в пример 55, е получен по следния начин.

1,072 г 2-циано-1-/2-пропенил/-1Н-пирол-4-карбоксалдехид се смесват с 15 см<sup>3</sup> метанол, 4,5 см<sup>3</sup> вода и 2,5 см<sup>3</sup> оцетна киселина. Сместа се охлажда до 0<sup>0</sup>С и се прибавят 2 г натриев цианид, след което се разбърква в продължение на 4 ч 30 мин при 20<sup>0</sup>С, прибавят се 3 см<sup>3</sup> оцетна киселина, 3 г натриев цианид и се разбърква още 2 ч при 20<sup>0</sup>С. Сместа се промива с вода, екстрахира се с метиленхлорид, концентрира се до сухо чрез дестилация под понижено налягане и се получават 1,25 г от търсения продукт, който се използва в този вид.

Пример 56. 1-/2-пропенил-1Н-пирол-3-ил/метилов естер на 1D-цис-/Е/- 2,2-диметил-3-/флуоро-3-етоксикарбонил-1-пропенил/-циклопропановата киселина.

В водороденатор се зареждат 700 мг 1-/пропинил-1Н-пирол-3-ил/-метилов естер на 1D-цис-/Е/-2,2-диметил-3-/2-флуоро-3-етоксикарбонил/-1-пропенил/-циклопропан карбоновата киселина, 0,14 см<sup>3</sup> хинолеин, 200 мг паладий върху 5% бариев сулфат, разбърква се под водород, при което се консумират 45 см<sup>3</sup> водород, реакцията се спира, реакционната смес се филтрира, филтратът се концентрира до сухо чрез

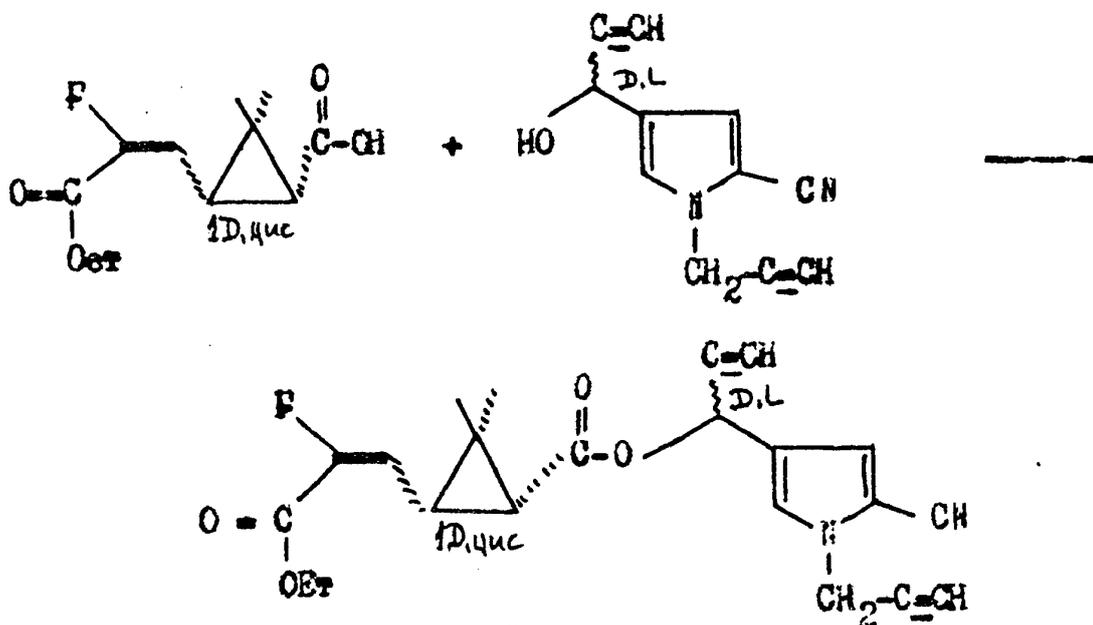
дестилиране под понижено налягане, остатъкът се хроматографира върху силикагел, като се елуира със смес от хексан и етилацетат (7-3) с

2% триетиламин и се получават 482 мг от търсения продукт.

$(\alpha)_D = +15,5^0$  ( $c=0,4\%$ , толуол)

## Пример 57.

5



$(\alpha)_D = +19 \pm 2^0$  ( $C = 0,5\%$ , толуол)

Получаване 17. 1 D,L-хидрокси-[2-циано-1-/2-пропинил/-1Н-пирол-4-ил]-2-пропинилът, използван като изходно съединение в пример 59 може да се получи по следния начин.

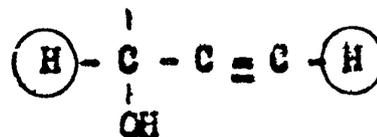
В 70 см<sup>3</sup> разтвор на магнезиев етинилбромид в тетраhydroфуран с титър 0,82 ммол/л, се въвежда при 20<sup>0</sup>С в продължение на 10 мин 3 г 1-/2-пропинил/-2-циано-4-формил-1Н-пирол, разтворен в 20 см<sup>3</sup> тетраhydroфуран. Реакционната смес се разбърква в продължение на 3 ч 30 мин, излива се в наситен воден разтвор на натриев дихидрогенфосфат, екстрахира се с етер, концентрира се до сухо чрез дестилация под понижено налягане, остатъкът се пречиства хроматографски върху силикагел, като се елуира със смес от хексан и етилацетат (1-1) и се получават 2,897 г продукт с т.т. 66<sup>0</sup>.

ЯМР-спектър (деутериран хлороформ)

пикове при 2,3-2,4 ррм, дължащи се на водородата от хидроксила;

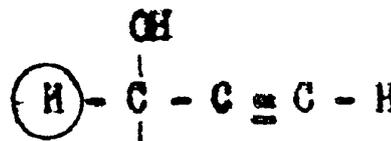
пикове при 2,51-2,55-2,59 ррм, дължащи се на водородата от -C≡CH на пропинила;

пикове при 2,61-2,65 ррм, дължащи се на водородата от групата



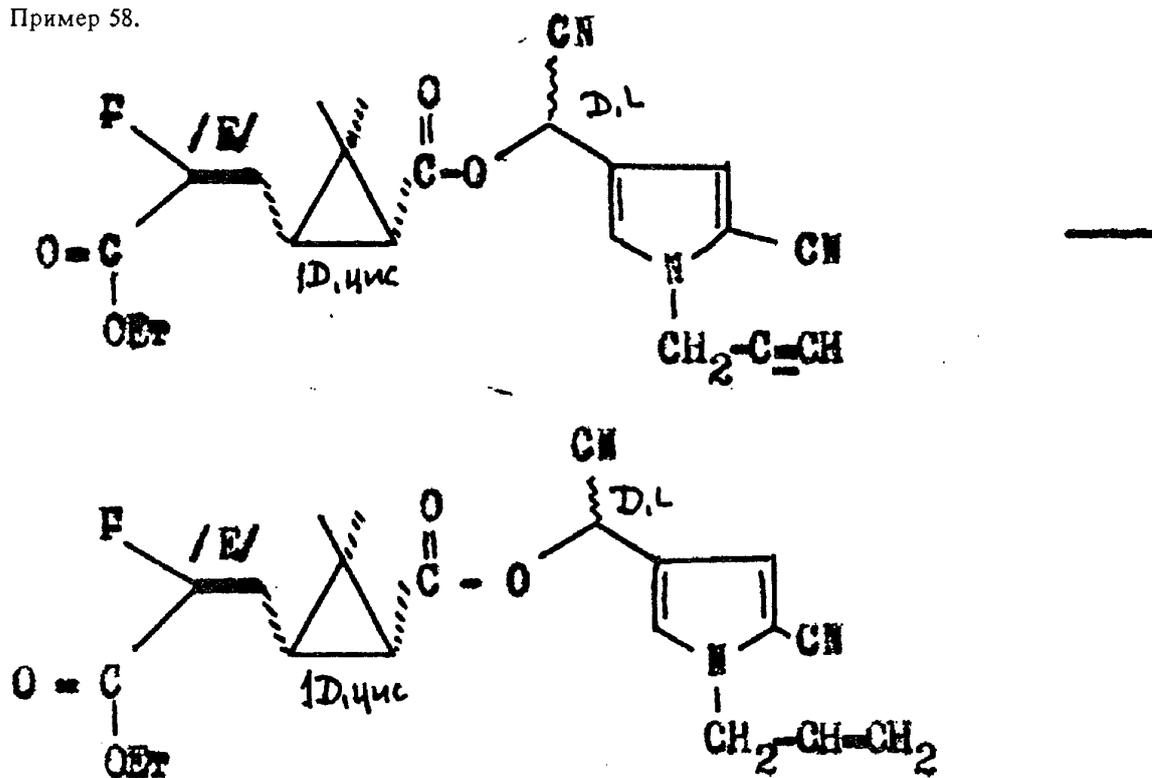
пикове при 4,77-4,82 ррм, дължащи се на метиленовите водороди от групата -CH<sub>2</sub>-C≡CH;

пикове при 5,40 ррм, дължащи се на водородата от групата

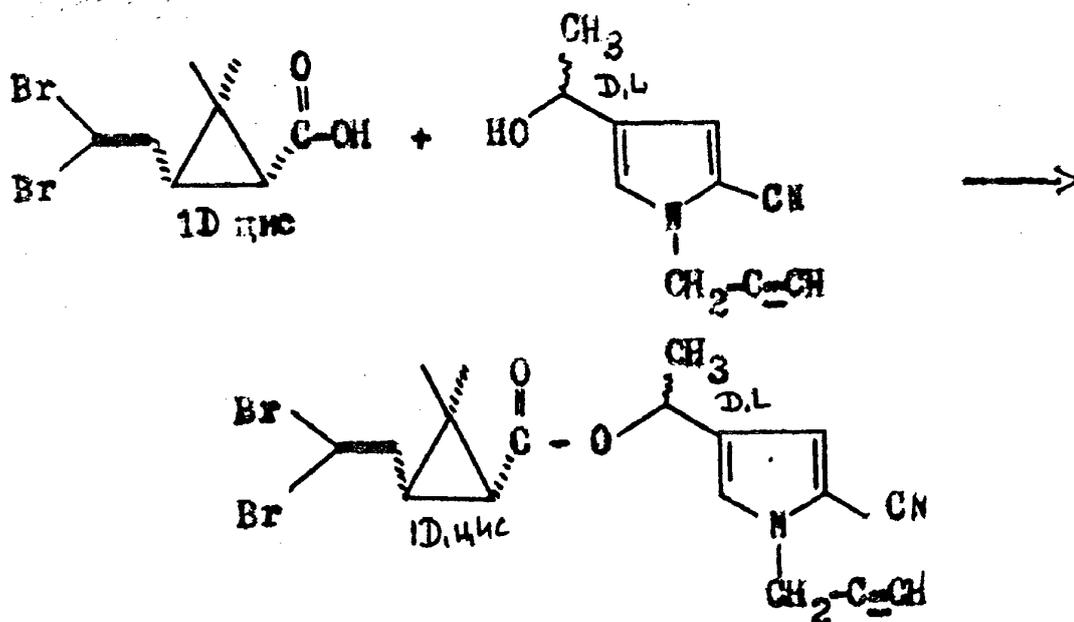


пикове при 6,90-6,93 ррм и 7,17-7,20 ррм, дължащи се на водородите от 3-то и 5-то място на пироловия пръстен.

Пример 58.


 $(\alpha)_D = +39,5^0$  ( $c=0,4\%$ , толуол)

Пример 59.


 $(\alpha)_D = -6,5^0 \pm 2^0$  ( $c=6\%$ , толуол)

Получаване 18.

2-циано-4-[1D, L-хидроксиетил-1-/2-пропинил/-]1Н-пиролът, използван като изходно съединение в пример 59 се получава по следния начин.

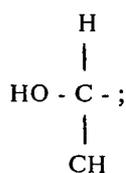
В 50 см<sup>3</sup> разтвор на магнезиев метилйодид в тетраhydroфуран с титър 1,7 ммол/л се въвежда бавно при 10<sup>0</sup>С разтвор на 4 г 1-/2-пропинил/-2-циано-4-формил-1Н-пирол в 45 см<sup>3</sup> тетраhydroфуран. Реакционната смес се разбърква в продължение на 4 ч при 20<sup>0</sup>С, излива се във воден разтвор на натриев дихидрогенфосфат (наситен), екстрахира се с етер, концентрира се до сухо под понижено налягане, остатъкът се хроматографира върху силикагел, като се елуира със смес от хексан и етилацетат (1-1) и се получават 2,855 г от търсения продукт. Точка на топене - под 50<sup>0</sup>С.

ЯМР-спектър (деутериран хлороформ)

пикове при 1,4-1,5 ppm, дължащи се на метиловите водороди;

пикове при 2,50-2,54-2,58 ppm, дължащи се на водорода от -C≡C-H;

пикове при 4,68-4,80 и 4,90-5,03 ppm, дължащи се на водорода от



пикове при 4,76-4,80 ppm, дължащи се на водородите от метиленовата група на



пикове при 6,80-6,83 ppm и 4,91 и 5,03 ppm от водородите на 3-то и 5-то място на пиrola.

Като се работи съгласно метода от пример 43 или както в метод /1/ и следвайки посочените

Пример 60. [1-/2-пропинил/-2-циано-1Н-пирол-4-ил]етил естер на 1D-цис-/E/-2,2-диметил-3-/2-флуоро-3-етокси-3-оксо-1-пропенил/-циклопропанкарбоновата киселина.

5 Пример 61. 1D, L-[1-/2-пропинил/-2-циано-1Н-пирол-4-ил]-2-пропинилов естер на 1D-цис-2,2-диметил-3-/2,2-дибромоетенил/-циклопропанкарбоновата киселина.

15 Пример 62. [1-/2-пропинил/-4-циано-1Н-пирол-3-ил] метилов естер на 1D-цис-2,2-диметил-3-/2,2-дибромоетенил/циклопропановата киселина.

15 Пример 63. [1-/2-пропинил/-4-циано-1Н-пирол-3-ил]метилов естер на 1D-цис-/E/-2,2-диметил-3-/2-флуоро-3-етокси-3-оксо-1-пропенил/-циклопропанкарбоновата киселина.

20 Пример 64. D, L-циано-[1-/2-пропинил/-4-циано-1Н-пирол-3-ил]метилов естер на 1D-цис-2,2-диметил-3-/2,2-дибромоетенил/циклопропанкарбоновата киселина.

25 Пример 65. [2-циано-[1-/3-хлор-2-/Z/-пропенил]-1Н-пирол-4-ил]метилов естер на 1D-цис-/E/-2,2-диметил-3-/2-флуоро-3-етокси-3-оксо-1-пропенил/-циклопропанкарбоновата киселина.

25 Пример 66. [2-циано-[1-/3-хлоро-2E/-пропенил]-1Н-пирол-4-ил]метилов естер на 1D-цис-/E/-2,2-диметил-3-/2-флуоро-3-етокси-3-оксо-1-пропенил/-циклопропанкарбоновата киселина.

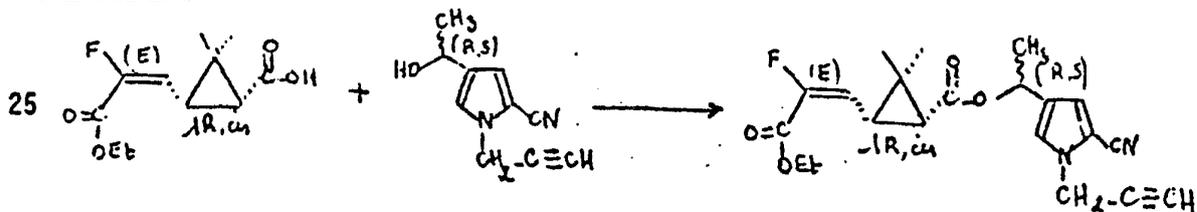
30 Пример 67. D, L - циано-[1-/2-пропинил/-2-циано-1Н-пирол-3-ил]-метилов естер на 1D-цис-/E/-2,2-диметил-3-/2-флуоро-3-етокси-3-оксо-1-пропенил/-циклопропанкарбоновата киселина.

35 Получаване 19. 4-[D,L/- α -цианометанол-[1-/2-пропинил/-1Н-пирол-3-карбонитрилът, използван като изходно съединение за пример 64 може да се получи по следния начин.

Етап А. /1,4-бис-диметиламино/-2-циано-3-карбонов естер на метил-1,3-бутадиена.

Пример 60:

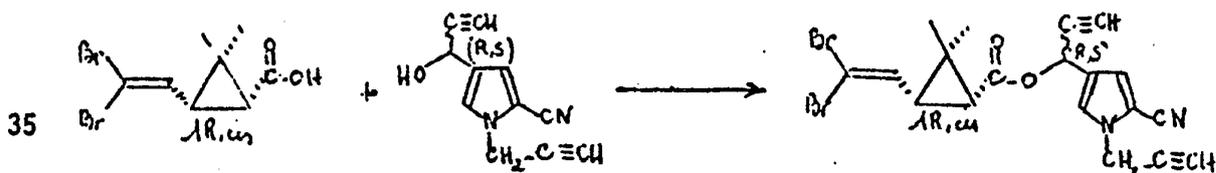
51232



$$[\alpha]_D = +21^\circ \pm 2^\circ \quad (c = 0,6\%, \text{ТОЛУОЛ})$$

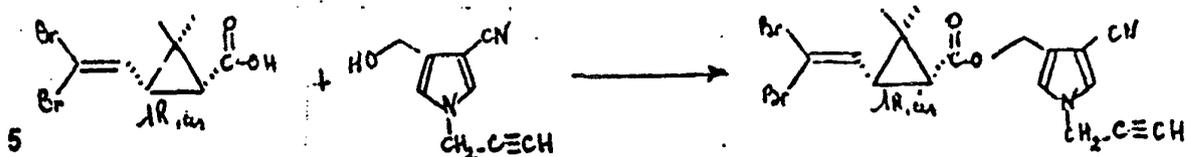
30

Пример 61:



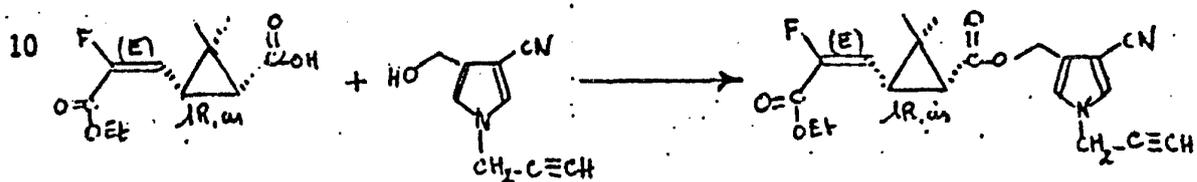
$$[\alpha]_D = 10^\circ \pm 2^\circ \quad (c = 0,5\%, \text{ТОЛУОЛ})$$

Пример 62:



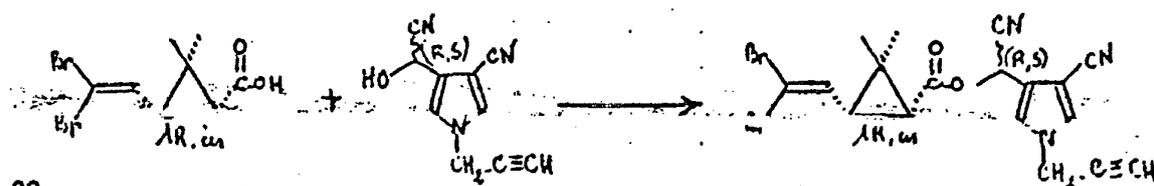
$$[\alpha]_D = -10,5^\circ \quad (c = 0,5\%, \text{ТОЛУОЛ})$$

Пример 63:



$$[\alpha]_D = +3,2^\circ \quad (c = 0,5\%, \text{ТОЛУОЛ})$$

15 Пример 64:



$$[\alpha]_D = -15,5^\circ \quad (c = 0,5\%, \text{ТОЛУОЛ})$$

Смесват се 23 г  $\alpha$ -циано-метилпропионат, 126 см<sup>3</sup> тербутоксис-диметиламино-метан, след което реакционната смес се загрява при 170° в продължение на 5 ч. Първоначално се дестилира изобутанолът, след което сместа се оставя да достигне температура 50°С и се поставя под вакуум (0,1 мм ж.стълб), загрява се в продължение на 1 ч при 110°С, пречиства се хроматографски върху силикагел, като се елуира със смес хексан и етилацетат (1-9) и се получават 15,9 г от търсения продукт, топящ се при 106°С.

Етап Б. 3-циано-1-2-пропинил-1Н-пирол-4-метилкарбоксилат.

14,5 г от съединението, получено в етап А се смесва с 400 см<sup>3</sup> етанол и 4,2 см<sup>3</sup> монопропаргиламин. Реакционната смес се загрява под обратен хладник в продължение на 5 ч, охлажда се, излива се върху наситен разтвор - воден на натриев хлорид, екстрахира се с метиленхлорид, концентрира се до сухо чрез дестилация под понижено налягане, остатъкът се хроматографира върху силикагел, като се елуира със смес от хексан и етилацетат (65-35) и се получават 3,75 г от търсения продукт.

Точка на топене 134°С.

Етап В. 4-хидроксиетил-1-2-пропинил-1Н-пирол-3-карбонитрил.

3,90 г от продукта, получен в предишния етап се смесва с 35 см<sup>3</sup> тетраhydroфуран, 11 см<sup>3</sup> вода и 1,556 г литиево-борен хидрид. Реакционната смес се разбърква в продължение на 3 ч и 30 мин при 20°С, излива се в наситен воден разтвор на натриев хлорид, разбърква се, екстрахира се с етилацетат, концентрира се до сухо чрез дестилация под понижено налягане, остатъкът се хроматографира върху силикагел, като се

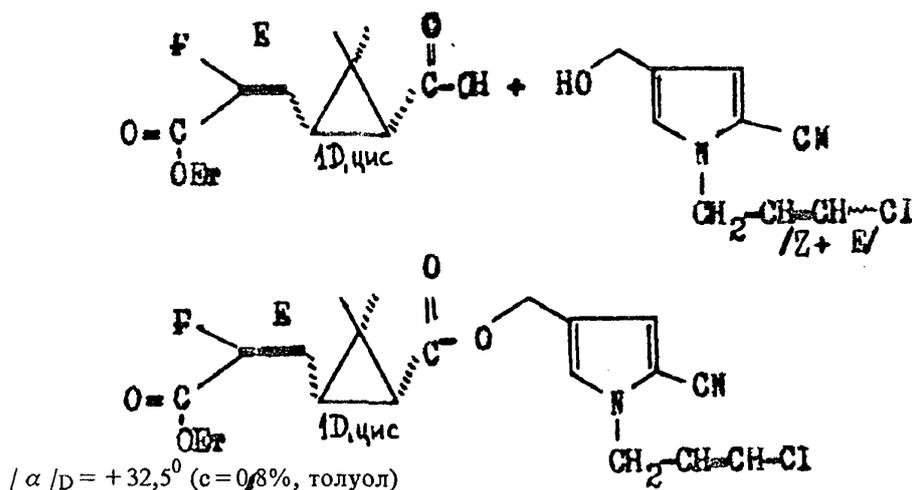
Пример 65.

елуира със смес от хексан и етилацетат (4-6) и се получава 1,33 г от търсения продукт. Т.т. 95°С.

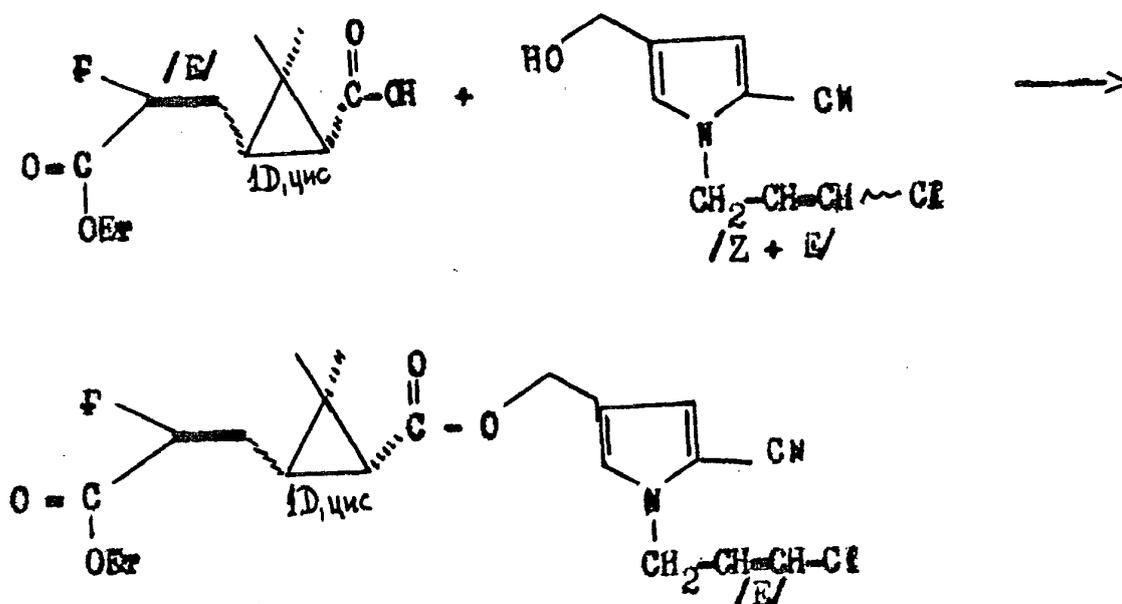
Етап Г. 4-формил-1-2-пропинил-1Н-пирол-3-карбонитрил. В 9,5 см<sup>3</sup> едномоларен разтвор на оксалилхлорид в метиленхлорид се въвежда на капки при -60°С, 18 см<sup>3</sup> едномоларен разтвор на диметилсулфоксид в метиленхлорид. Реакционната смес се разбърква при -60°С в продължение на 5 мин и при същата температура се прибавя на капки разтвор на 724 г от продукта, получен в предишния етап. Реакционната смес се разбърква при -60°С в продължение на 5 ч и при същата температура се прибавя на капки 25 см<sup>3</sup> едномоларен разтвор на триетиламин в метиленхлорид, разбърква се при -60°С в продължение на 30 мин и се оставя да достигне стайна температура. Прибавя се вода, разбърква се, декантира се, органичната фаза се промива с наситен воден разтвор на натриев хлорид, концентрира се до сухо под понижено налягане и остатъкът се хроматографира върху силикагел, като се елуира със смес от хексан и етилацетат (1-1), като се получават 702 мг от търсения продукт, топящ се при 114°С.

Етап Д. 4-[D,L- $\alpha$ -циано-метанол]-1-2-пропинил-1Н-пирол-3-карбонитрил.

495 мг от продукта, получен в предишния етап се смесват с 15 см<sup>3</sup> метанол, 2,1 см<sup>3</sup> вода, 1,2 см<sup>3</sup> оцетна киселина, 900 мг натриев цианид. Реакционната смес се довежда до 20°С и се разбърква при тази температура в продължение на 15 мин. След това се промива с вода, екстрахира се с етилацетат, концентрира се до сухо чрез дестилация под понижено налягане и продуктът се използва така за пример 46.



Пример 66.



$$[\alpha]_D = +28^{\circ} (c=0,5\%, \text{ толуол})$$

Пример 65.

[2-циано-1-[3-хлоро-2/Z/-пропенил]-1Н-пирол-4-ил]метиллов естер на 1D-цис-/E/-2,2-диметил-/3-/2-флуоро-3-етокси-3-оксо-1-пропенил-/циклопропанкарбоновата киселина.

Смесват се 1,55 г [2-циано-1-[3-хлоро-2/Z + E/-пропенил]-1Н-пирол-4-ил]метанол, 1,8 г 1D-цис-/E/-2,2-диметил-3-/2-флуоро-3-етокси-3-оксо-1-пропенил-/циклопропанкарбонова киселина, 20 см<sup>3</sup> дихлорметан и в тази смес при температура +5<sup>0</sup>С се подава непрекъснато смес от 1,625 г дициклохексилкарбонимид, 10 см<sup>3</sup> дихлорметан и 29 мг 4-диметиламинопиридин. Получената смес се разбърква в продължение на 20 ч при 20<sup>0</sup>С, филтрира се, филтратът се концентрира до сухо чрез дестилация под понижено налягане, остатъкът се хроматографира върху силикагел, като се елуира със смес от хексан и етилацетат (9-1) и се получават 0,83 г от търсения продукт. ( $\alpha$ )<sub>D</sub> = 32,5<sup>0</sup> (с = 0,8%, толуол)

Пример 66. [2-циано-1-[3-хлоро-2/E/-пропенил]-1Н-пирол-4-ил]метиллов естер на 1D-цис-ε 2,2-диметил-3-/2-флуоро-3-етокси-3-оксо-1-пропенил/циклопропанкарбоновата киселина.

Като се провежда хроматографията в пример 65, се получават 0,32 г от търсения продукт.

( $\alpha$ )<sub>D</sub> = +28<sup>0</sup> (с = 0,5%, толуол).

Получаване 20. [4-хидроксиметил-2-циано-1-[3-хлоро-2-пропенил]-1Н-пиролът/цис, транс/], използван като изходно съединение в пример 65 и 66, се получава по следния начин.

Етап А. 4-формил-2-циано-1-/3-хлоро-2-пропенил/-1Н-пирол-цис, транс.

4,15 г 2-циано-4-формил-1Н-пирол се разтварят в 20 см<sup>3</sup> диметилформамид, сместа се охлажда до +10<sup>0</sup>С и на малки порции се прибавя 1,563 г 55% дисперсия на натриев хлорид във вазелиново масло. Накрая сместа се разбърква 30 мин при +15<sup>0</sup>С. Охлажда се до 5<sup>0</sup>С и в продължение на 20 мин се въвеждат 32 см<sup>3</sup> 1,3-дихлорпропен, след което се разбърква 2 ч при +15<sup>0</sup>С. Реакционната смес се излива във вода и се екстрахира с етер. Суши се, концентрират се етерните фази, остатъкът се хроматографира върху силикагел, елуира се със смес хексан-етилацетат (1-1) и се получават 6,4 г от очаквания продукт.

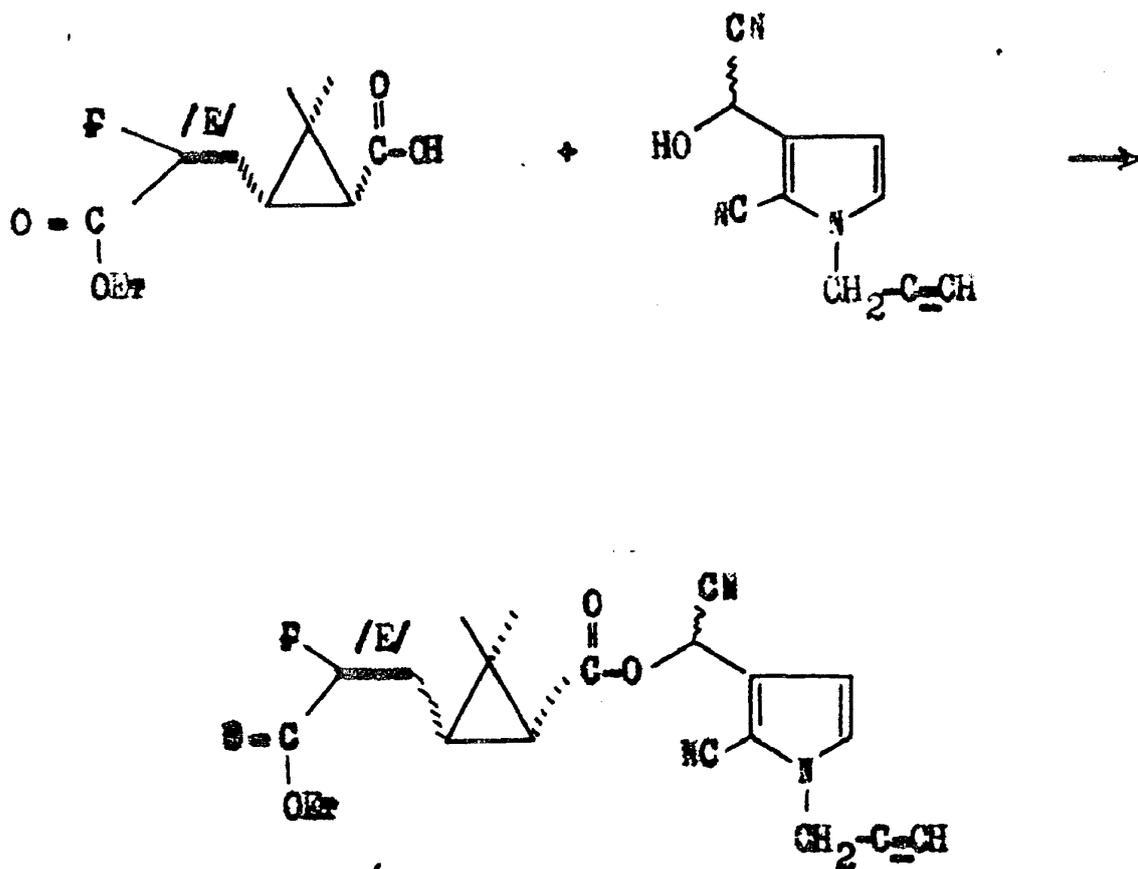
Етап Б. 4-хидроксиметил-2-циано-1-/3-хлоро-2-пропенил/-1Н-пирол/цис, транс/.

4 г от получения по-горе продукт се разбъркват в продължение на 45 мин с 100 см<sup>3</sup> тетра-

хидрофуран, 22 см<sup>3</sup> дестилирана вода, 4,4 г калиево-борен хидрид, след което се прибавя ети-

лов етер и сместа се разбърква още 2 ч. Декантира се, екстрахира се отново с етер и органичните фази се довеждат до сухо след сушене.

Пример 67.



( $\alpha$ )<sub>D</sub> = +21<sup>0</sup> (c=0,5%, толуол)

Получаване 21.  
2-хидрокси-/D,L/-2-циано-1-/2-пропинил/-1H-

пирол-3-ацетонитрил, използван като изходно съединение в пример 67 се получава по следния начин.

Етап А. 3-формил-2-циано-1-/2-пропинил/-1Н-пирол.

27 см<sup>3</sup> от едномоларен разтвор на оксалилхлорид в метиленхлорид се охлажда до -60<sup>0</sup>С. Към него се прибавят 13,5 см<sup>3</sup> едномоларен разтвор на диметилсулфоксид в метиленхлорид, разбърква се 5 мин и се прибавя 1,09 г 3-хидроксиметил-1-/2-пропинил/-1Н-пирол-2-карбонитрил в 20 см<sup>3</sup> метиленхлорид и температурата се поддържа на -60<sup>0</sup>С в продължение на 2 ч. Прибавят се 70 см<sup>3</sup> 1М разтвор на триетиламин в метиленхлорид, разбърква се 10 мин при -60<sup>0</sup>С и температурата се оставя да достигне 20<sup>0</sup>С. Прибавят 20 см<sup>3</sup> вода, разбърква се, декантира се, концентрира се на сухо. Остатъкът се хроматографира върху силикагел, като се елуира със смес хексан-етилацетат (6-4) и се получават 456 мг от очаквания продукт.

ЯМР-спектър (деутериран трихлорметан).

пикове при 2,59-2,63-2,65 ppm - протона на C ≡ CH - ;

пикове при 6,75-6,8 и 7,15-7,18 ppm - протони на пирила;

пикове при 4,9-4,95 ppm - протони на CH<sub>2</sub> на пиронила;

пикове при 10 ppm - протони на формила.

Етап Б. 2-хидрокси-/D,L/-2-циано-1-/2-пропинил/-1Н-пирол-3-ацетонитрил.

Работи се както в етап Д на получаване 19, като се излезе от 546 мг 3-формил-2-циано-1-/2-пропинил/-1Н-пирол и се получи суровият, очакван продукт.

Като се работи по метода, описан в пример 1 и съгласно посочените схеми са получени следните продукти.

Пример 68. D,L-циано-[1-/2-пропинил/-3-циано-1Н-пирол-4-ил]метилов естер на 1D-цис-/E/-2,2-диметил-3-/2-флуоро-3-етокси-3-оксо-1-пропенил/-циклопропанкарбоновата киселина.

Пример 69. D,L-циано-[1-/2-пропинил/-2,2,2-трифлуорметил-1Н-пирол-4-ил]метилов естер на 1D-цис-/Z/-2,2-диметил-3-/3-метокси-3-оксо-1-пропенил/-циклопропанкарбоновата киселина.

Пример 70. [1-/2-пропинил/-2,2,2-трифлуорметил-1Н-пирол-4-ил]метилов естер на 1D-цис-/E/-2,3-диметил-3-/2-флуоро-3-етокси-3-оксо-1-пропенил/-циклопропанкарбоновата киселина.

Пример 71. [1-/2-пропинил/-3,3,3-трифлуорметил/-1Н-пирол-4-ил]метилов естер на 1D-цис-/Z/-2,2-диметил-3-/3-метокси-3-оксо-1-пропенил/-циклопропанкарбоновата киселина.

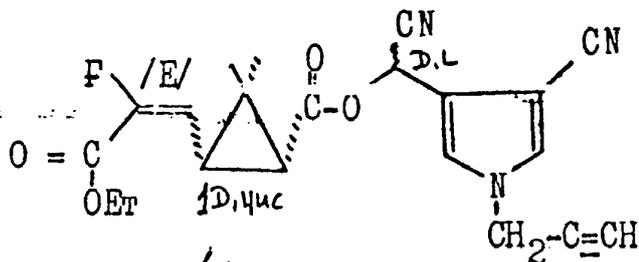
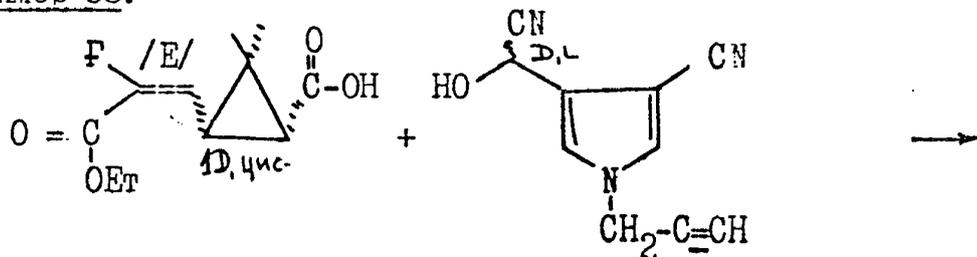
Пример 72. [1-/2-пропинил/-3,3,3-трифлуорметил-1Н-пирол-4-ил]метилов естер на 1D-цис-/E/-2,2-диметил-3-/2-флуоро-3-етокси-3-оксо-1-пропенил]циклопропанкарбоновата киселина.

Пример 73. [2-циано-1-/3-хлоро-2-/Z/-пропенил/-1Н-пирол-4-ил]метилов естер на 1D-цис-2,2-диметил-3-/2,2-диброметенил/-циклопропанкарбоновата киселина.

Пример 74. [2-циано-1-/3-хлоро-2-/E/-пропенил/-1Н-пирол-4-ил]метилов естер на 1-D-цис-2,2-диметил-3-/2,2-диброметенил/-циклопропанкарбоновата киселина.

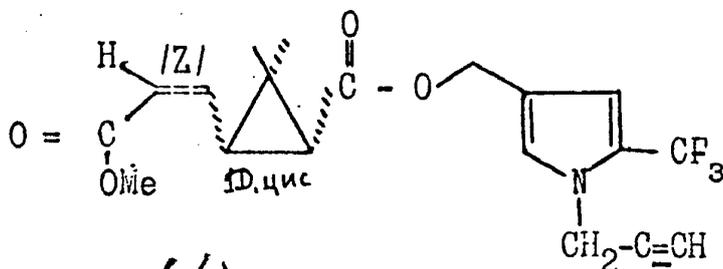
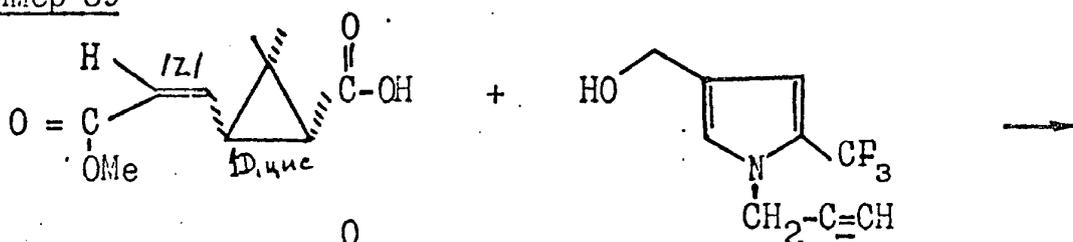
Пример 68:

51232



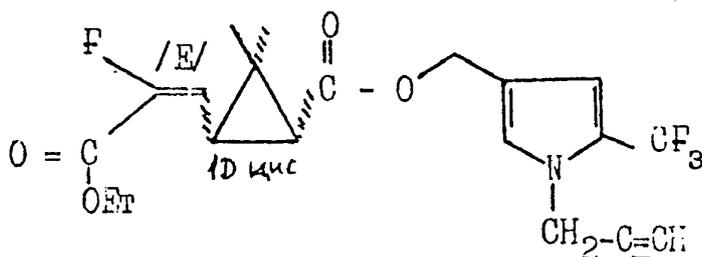
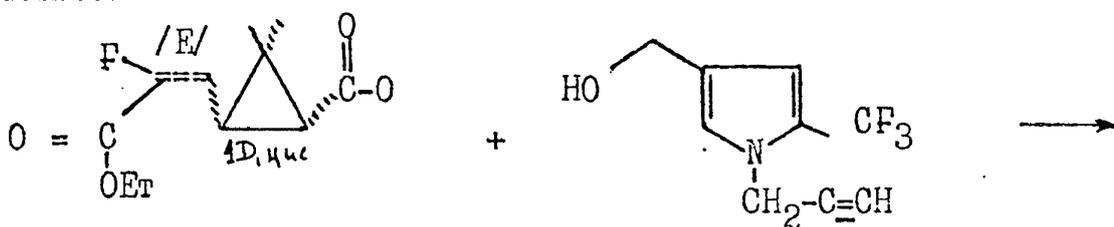
$(\alpha)_D = +12,5^\circ$  ( $c = 0,6\%$ , толуол)

Пример 69



$(\alpha)_D = +59^\circ \pm 4$  ( $c = 0,4\%$ , толуол)

Пример 70



$(\alpha)_D = +40,5^\circ \pm 2,5^\circ$  ( $c = 0,5\%$ , толуол)

Получаване 22.

2-трифлуорметил-1-/2-пропинил/-1Н-пирол-4-метанолът, използван като изходно съединение за примери 69 и 70 може да се получи по следния начин.

Етап А. 4-[1-/2-пропинил/-2-трифлуорметил-1Н-пирол]-етилкарбоксилат.

Смесват се 9 г хидрохлорид на 3-аза-5-хексин-1-ова киселина, 120 см<sup>3</sup> толуол, 9,15 см<sup>3</sup> етилпропионат и към така получената смес, охладена до +5<sup>0</sup>С се прибавя непрекъснато 18,6 см<sup>3</sup> трифлуороцетен анхидрид. След това реакционната смес се нагрява под обратен хладник (при температурата на кипене на разтворителя) в продължение на 4 ч и 45 мин охлажда се до +30<sup>0</sup>С, прибавят се 9,3 см<sup>3</sup> трифлуороцетен анхидрид и отново се нагрява под обратен хладник в продължение на 5 ч, след което се разбърква 12 ч при 20<sup>0</sup>С, прибавят се 5,6 см<sup>3</sup> оцетен анхидрид, отново се нагрява 2 ч под обратен хладник, охлажда се, излива се във вода, прибавя се етер, неутрализира се с добавянето на наситен разтвор на натриев бикарбонат, екстрахира се с етер, концентрира се до сухо чрез дестилация под понижено налягане, остатъкът се хроматографира върху силикагел, като се елуира със смес хексан и етилацетат (8-2) и се получават 3,964 г от търсения продукт. Т.т. под 50<sup>0</sup>С.

Инфрачервен спектър (хлороформ).

абсорбция при 1712 см<sup>-1</sup>, дължаща се на есте-

ра С=О;

абсорбция при 3140, 1572, 1519 см<sup>-1</sup>, дължаща се на хетероциклените =СН групи;

абсорбция при 1187,1162,1116 см<sup>-1</sup>, дължаща

5 се на СF<sub>3</sub>;

абсорбция при 3307 см<sup>-1</sup>, дължаща се на С≡СН, ≡СН;

абсорбция при 2125 см<sup>-1</sup>, дължаща се на С≡С.

10 Етап Б. 2-трифлуорметил-1-/2-пропинил/-1Н-пирол-4-метанол

4,785 г от продукта, получен в предишния етап, се разтваря в 40 см<sup>3</sup> тетраhydroфуран, охлажда се сместа до 0<sup>0</sup>С и се прибавят на малки порции 750 мг литиево-алуминиев хидрид, след което се разбърква в продължение на 30 мин при 7<sup>0</sup>С и след това 3 ч при 20<sup>0</sup>С, прибавят се няколко капки етилацетат и 10 см<sup>3</sup> наситен разтвор на динариев тартарат. Реакционната смес се филтрира, филтратът се концентрира до сухо посредством дестилация при понижено налягане, остатъкът се хроматографира върху силикагел. Елуира се със смес от хексан и етилацетат (6-4), като се получават 3,45 г от търсения продукт.

25 Инфрачервен спектър (хлороформ):

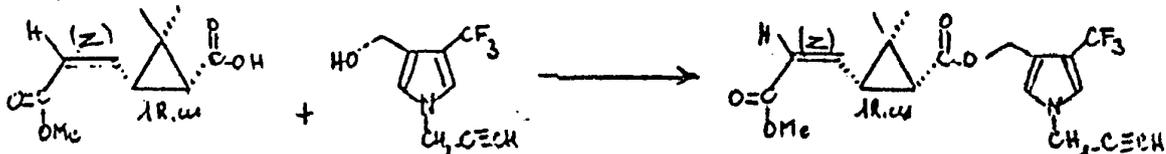
поглъщане при 3160 см<sup>-1</sup> -наличие на -ОН;

поглъщане при 3308 см<sup>-1</sup> -наличие на -С≡СН;

поглъщане при 1580 см<sup>-1</sup> -наличие на групата:

30

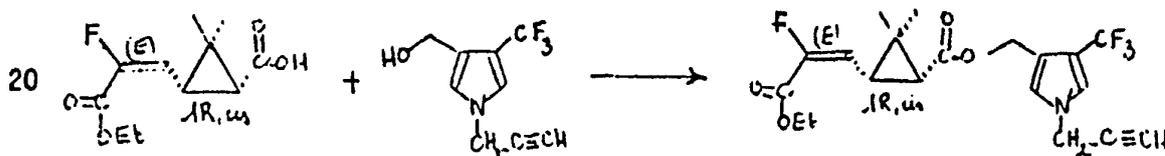
## Пример 71



15

$$[\alpha]_D^{20} = +41,5^\circ \quad (c = 0,5\%, \text{ хлороформ})$$

## Пример 72:

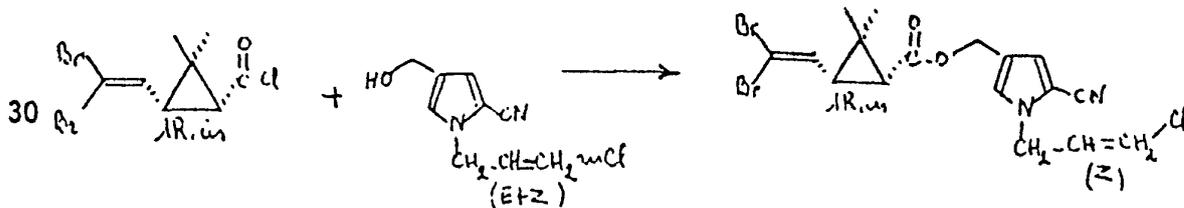


20

$$[\alpha]_D^{20} = +23,5^\circ \pm 3^\circ \quad (c = 0,2\%, \text{ хлороформ})$$

25 De façon analogue aux exemples 65 et 66, on prépare les exemples 73 et

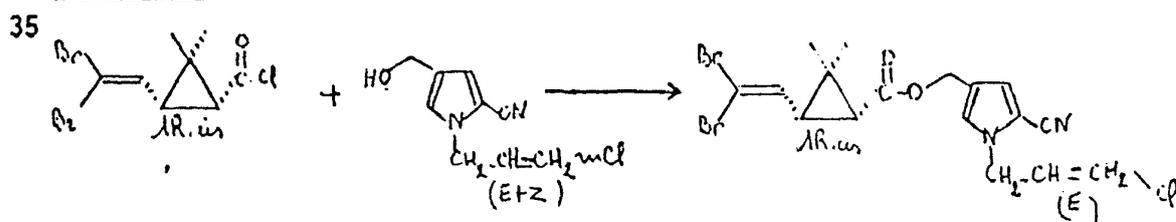
## Пример 73:



30

$$[\alpha]_D^{20} = -6^\circ \quad (c = 1\%, \text{ толуол})$$

## Пример 74



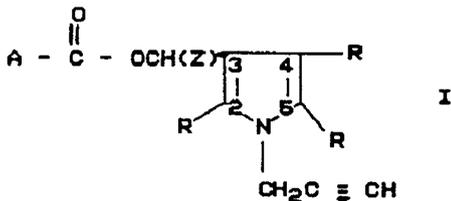
35

40

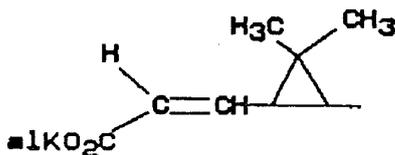
$$[\alpha]_D^{20} = -4^\circ \quad (c = 0,6\%, \text{ толуол}).$$

## Патентни претенции

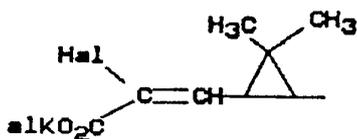
1. Инсектициден състав, характеризиращ се с това, че като активно вещество съдържа съединение със следната обща формула:



в която Z означава водороден атом, група -CN, -CF<sub>3</sub> или алкилов радикал, съдържащ 1 до 3 въглеродни атома; R - водороден атом, цианова група, трифлуорметилна група, нитрогрупа или радикала CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и A - една от групите с посочените структури:

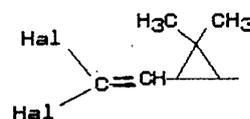


в която aK означава алкилов радикал с 1 до 4 въглеродни атома, с права или разклонена верига;



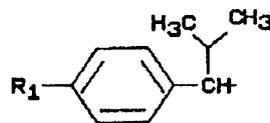
в която Hal означава халогенен атом, по-специално хлор или флуор и aK означава алкилов радикал с права или разклонена верига, съдържащ 1 до 4 въглеродни атома;

10



15 в която Hal означава халогенен атом, по-специално флуор или бром или трифлуорметилова група;

20



25 в която R<sub>1</sub> означава хлоро или групата CHF<sub>2</sub>CO-.

## Литература

1. Patent Abstract of Japan, Vol. 223, 9.II.82 г.
2. EPA 050534.
3. BE PA 851900.
- 30 4. J.Org.Chem. 1981,46,839.
5. Cah. J. Chem. 59, 2763, 1981.
6. Bull. Soc. Chim.Fran. p.283-291 (1972).
7. E.T.Mc.Bee,J.Am.Soc.Vol. 76, pp3724 (1954).

35

40

Издание на Института за изобретения и рационализации  
София - 1156, бул. "Г. М. Димитров" № 52-Б

Експерт: Р. Йовович

Редактор: Р. Николова