



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **127895** (13) **C2**  
(51) МПК (2024.01)

**C07C 29/40** (2006.01)

**C07D 301/26** (2006.01)

**A01N 43/653** (2006.01)

**C07D 249/12** (2006.01)

A01P 3/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ  
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<p>(21) Номер заявки: <b>а 2020 05814</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>04.06.2018</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: <b>08.02.2024</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>201831008255</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>06.03.2018</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>IN</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>25.11.2020, Бюл.№ 22</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: <b>07.02.2024, Бюл.№ 6</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/IB2018/053974, 04.06.2018</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Шелке Сантош Ганпат (IN), Відхалдас Талаті Пареш (IN), Шрофф Джайдев Раджнікант (AE), Шрофф Вікрам Раджнікант (AE)</b></p> <p>(73) Володілець (володільці): <b>ЮПЛ ЛТД, Agrochemical Plant, Durgachak, Midnapore Dist., West Bengal, Haldia 721 602, India (IN)</b></p> <p>(74) Представник: <b>Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр. №184</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: CN 106928041 A, 07.07.2017 CN 107628928 A, 26.01.2018 US 2006/106080 A1, 18.05.2006 WO 2014/095655 A1, 26.06.2014 US 5099040 A, 24.03.1992 CN 106749057 A, 31.05.2017 DE 4030039 A1, 26.03.1992 DE 3942240 A1, 27.06.1991 US 4913727 A, 03.04.1990</p>
---	---

**(54) УДОСКОНАЛЕНИЙ СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПРОМІЖНИХ СПОЛУК**

**(57) Реферат:**

Винахід стосується покращеного способу одержання 1-хлор-2-(1-хлорциклопропіл)-3-(2-хлорфеніл)пропан-2-олу (сполука формули (I)) та 2-(1-хлорциклопропіл)-2-[(2-хлорфеніл)метил]оксирану (сполука формули (II)).

**UA 127895 C2**



## ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Цей винахід стосується отримання проміжних сполук для тріазольних фунгіцидів. Зокрема, цей винахід стосується отримання 1-хлор-2-(1-хлорциклопропіл)-3-(2-хлорфеніл)пропан-2-олу, представленого сполукою формули (I) та 2-(1-хлорциклопропіл)-2-[(2-хлорфеніл)метил]оксирану, представленого сполукою формули (II). (Фіг. 1)

## РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Похідна пропан-2-олу формули (I) та похідна оксирану формули (II) являють собою цінні проміжні сполуки для отримання тріазольних фунгіцидів. Одним із таких прикладів тріазольного фунгіциду є протіокназол. Протіокназол являє собою інгібітор біосинтезу стеролів і системний фунгіцид, який має захисну, лікувальну, ерадикаційну та тривалу дію.

У патенті США № US4913727 описано отримання 1-хлор-2-(1-хлорциклопропіл)-3-(2-хлорфеніл)пропан-2-олу сполуки формули (I) і 2-(1-хлорциклопропіл)-2-[(2-хлорфеніл)метил]оксирану сполуки формули (II) за допомогою реакції 2-хлорбензилброміду з магнієвими пластівцями в діетиловому етері з отриманням бром-[(2-хлорфеніл)метил]магнію, який далі вступає в реакцію з 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном в діетиловому етері. Проте діетиловий етер не є прийнятним розчинником для промислових виробничих процесів через небезпеку займання та труднощі обробки.

У публікації US5099040 описаний спосіб отримання сполуки формули (I) та сполуки формули (II) за допомогою реакції 2-хлорбензилхлориду з магнієвими пластівцями в присутності толуену та тетрагідрофурану з отриманням хлор-[(2-хлорфеніл)метил]магнію, який далі піддають взаємодії з 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном у толуені та тетрагідрофурани з отриманням сполуки формули (I) і сполуки формули (II). Однак вихід бажаного продукту часто не є задовільним, а також у великих кількостях утворюється небажаний побічний продукт. Крім того, під час обробки реакційної маси в водній фазі втрачається ТГФ через його високу розчинність у воді. Це викликає проблеми з утилізацією водних відходів та робить спосіб економічно нерентабельним.

Автори цього винаходу відзначили, що велика кількість димеру 1-хлор-2-[(2-хлорфеніл)етил]бензолу сполуки формули (III) (Фіг. 2) отримують з дотриманням зазначеної вище системи розчинників.

Отже, з таких причин як недостатній вихід, умови реакцій та утворення великої кількості небажаних побічних продуктів відомі способи отримання сполуки формули (I) та сполуки формули (II) можуть не підходити для великомасштабного виробництва. Зважаючи на значущість сполуки формули (I) та сполуки формули (II) для отримання сполук з фунгіцидною активністю, існує потреба в удосконаленому способі отримання таких сполук.

## МЕТА ВІНАХОДУ

Метою цього винаходу є забезпечення покращеного способу отримання похідної пропан-2-олу формули (I) та похідної оксирану формули (II).

Іншою метою цього винаходу є забезпечення покращеного способу отримання протіокназолу.

Метою цього винаходу є забезпечення економічного способу отримання сполук формули (I) і сполук формули (II), в якому використовується розчинник, який не змішується з водою та який можна легко відновити.

## СУТЬ ВІНАХОДУ

У цьому винаході запропонований спосіб отримання 1-хлор-2-(1-хлорциклопропіл)-3-(2-хлорфеніл)пропан-2-олу (сполука формули (I)) та 2-(1-хлорциклопропіл)-2-[(2-хлорфеніл)метил]оксирану (сполука формули (II)) або їх суміші шляхом піддавання реакції 2-хлорбензилгалогеніду з 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном, причому реакція проводиться в системі розчинників, яка містить метилтетрагідрофуран.

У цьому винаході також запропонований спосіб отримання сполуки формули (I) та сполуки формули (II) або їх суміші шляхом піддавання реакції 2-хлорбензилхлориду з 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном, причому реакція проводиться в системі розчинників, яка містить метилтетрагідрофуран.

У цьому винаході запропонований спосіб отримання протіокназолу, який включає

а) піддавання реакції 2-хлорбензилгалогеніду з 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном у системі розчинників, яка містить метилтетрагідрофуран; і

б) використання продукту стадії (а) для отримання протіокназолу.

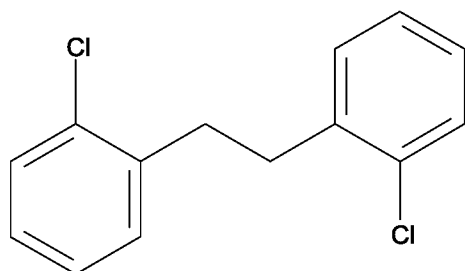
У цьому винаході додатково запропонований спосіб отримання протіокназолу, який включає

с) піддавання реакції 2-хлорбензилгалогеніду з 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном у системі розчинників, яка містить метилтетрагідрофуран;

d) піддавання реакції продукту стадії (a) з 1,2,4-тріазолом з утворенням 2-(1-хлорциклопропіл)-1-(2-хлорфеніл)-3-(1H-1,2,4-тріазол-1-іл)пропан-2-олу; і

e) піддавання реакції продукту стадії (b) з сіркою з утворенням протіоконазолу.

У цьому винаході додатково запропонований протіоконазол, який по суті не містить 1-хлор-2-[2-(2-хлорфеніл)етил]бензолу формули III:



(III)

Крім того, у винаході запропоновано застосування системи розчинників згідно з цим винаходом для отримання сполук формули (I) та сполук формули (II).

#### ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Несподівано було виявлено, що 1-хлор-2-[3-хлор-2-(1-хлорциклопропіл)-2-метилпропіл]бензол, представлений сполукою формули (I), та 2-(1-хлорциклопропіл)-2-[(2-хлорфеніл)метил]оксиран, представлений сполукою формули (II), або їх суміш можуть бути отримані за допомогою реакції Грільєра 2-хлорбензилгалогеніду з 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном, причому реакцію проводять у системі розчинників, яка містить метилтетрагідрофуран.

Автори цього винаходу несподівано виявили, що спосіб, який має ознаки винаходу, істотно знижує утворення сполуки формули III в якості побічного продукту. Завдяки такій перевазі спосіб, що має ознаки винаходу, підходить для промислового виробництва протіоконазолу.

Автори цього винаходу також відзначили, що розчинники, які використовуються в цьому способі, можуть бути відновлені та перероблені, що робить спосіб більш рентабельним у промисловому відношенні.

Автори цього винаходу далі відзначили, що певні сполуки формули (I) та сполуки формули (II) або їх суміш є важливими проміжними сполуками для багатообіцяючих сполук з фунгіцидною активністю.

Таким чином, у цьому винаході запропонований спосіб отримання 1-хлор-2-(1-хлорциклопропіл)-3-(2-хлорфеніл)пропан-2-олу (сполука формули (I)) і 2-(1-хлорциклопропіл)-2-[(2-хлорфеніл)метил]оксирану (сполука формули (II)) або їх суміші шляхом піддавання реакції 2-хлорбензилгалогеніду з 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном, причому реакція проводиться в системі розчинників, яка містить метилтетрагідрофуран.

В одному варіанті здійснення система розчинників цього винаходу містить щонайменше інший розчинник.

В одному варіанті здійснення система розчинників цього винаходу містить щонайменше інший розчинник, вибраний з розчинників, прийнятних для реагентів Грільєра.

В іншому варіанті здійснення система розчинників цього винаходу містить щонайменше інший розчинник, вибраний з аліфатичних або ароматичних вуглеводнів.

У переважному варіанті здійснення система розчинників цього винаходу містить щонайменше інший розчинник, вибраний з ароматичних вуглеводнів.

У ще одному варіанті здійснення аліфатичні розчинники включають гексани та гептани.

В іншому варіанті здійснення ароматичні розчинники включають толуен і ксилен.

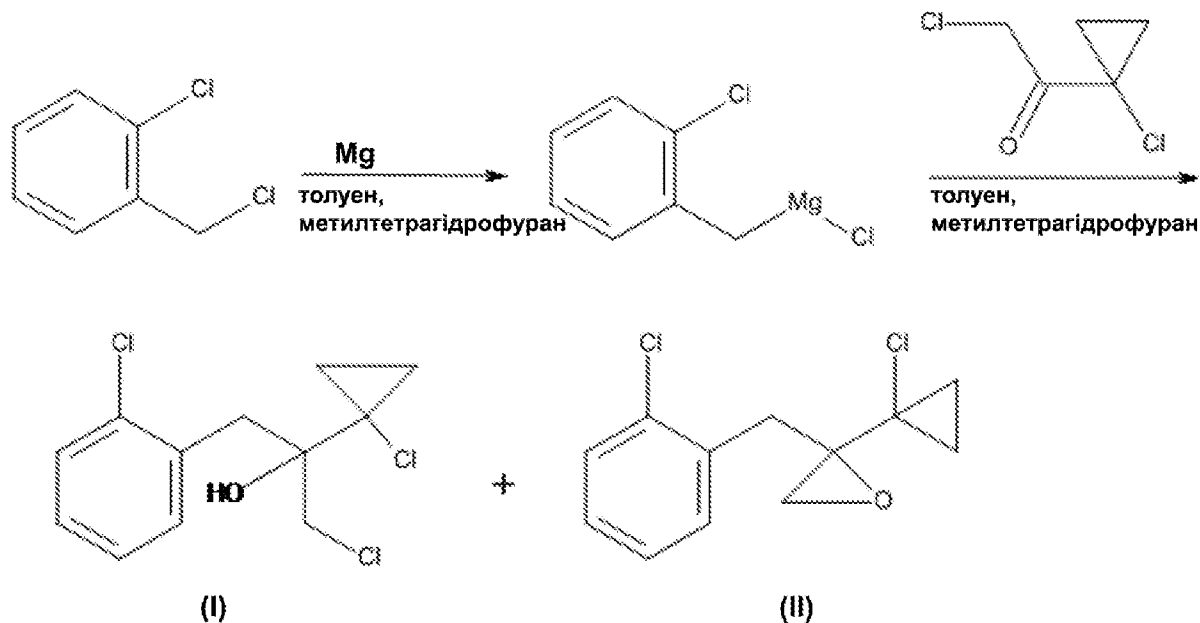
У переважному варіанті здійснення система розчинників цього винаходу містить толуен.

Відповідно, одним аспектом цього винаходу є забезпечення способу отримання сполук формули (I) та сполук формули (II) або їх суміші за допомогою реакції Грільєра 2-хлорбензилгалогеніду з 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном у системі розчинників, яка містить метилтетрагідрофуран.

В іншому варіанті здійснення запропонований спосіб отримання сполуки формули (I) і сполуки формули (II) або їх суміші, що включає реакцію Грільєра 2-хлорбензилхлориду та магнію в системі розчинників, яка містить метилтетрагідрофуран, з отриманням комплексу магнію з подальшою реакцією з 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном.

Перебіг способу згідно з винаходом можна проілюструвати на схемі 1, як показано нижче:

Схема 1:



В одному варіанті здійснення система розчинників цього винаходу включає метилтетрагідрофуран і толуен.

В одному варіанті здійснення співвідношення метилтетрагідрофурану та толуену знаходиться в діапазоні від 1: 5 до 5: 1.

У переважному варіанті здійснення співвідношення метилтетрагідрофурану та толуену знаходиться в діапазоні від 1: 3 до 3: 1.

В одному варіанті здійснення використовувані в реакції розчинники відновлюють та переробляють.

В одному варіанті здійснення реакцію Грін'єра проводять шляхом одночасного додавання 2-хлорбензилхлориду та магнію.

В одному варіанті здійснення реакцію Грін'єра проводять шляхом послідовного додавання магнію та 2-хлорбензилхлориду.

В одному варіанті здійснення реакцію проводять при температурі від 0 °С до 100 °С.

В одному варіанті здійснення реакцію проводять при температурі від 0 °С до 40 °С.

В одному варіанті здійснення спосіб, який має ознаки винаходу, дозволяє отримати сполуку формули (III) в кількості менше 5 %. У переважному варіанті здійснення спосіб, який має ознаки винаходу, дозволяє отримати сполуку формули III в кількості менше 3 %. У переважному варіанті здійснення спосіб, який має ознаки винаходу, дозволяє отримати сполуку формули III в кількості менше 1 %.

В одному варіанті здійснення спосіб, який має ознаки винаходу, може додатково включати каталізатори або інші розчинники, які є традиційними для проведення реакцій Грін'єра.

Інший аспект цього винаходу полягає в тому, щоб забезпечити спосіб отримання протіоконазолу. Цей аспект також може мати один або більше варіантів здійснення, описаних вище.

Кожний з описаних вище варіантів здійснення також може застосовуватися до цього аспекту. Ці варіанти втілення слід розглядати як переважні ознаки одного або всіх аспектів, описаних у цьому документі вище.

Отже, в одному варіанті здійснення запропонований спосіб отримання протіоконазолу, який включає:

а) реакцію Грін'єра 2-хлорбензилгалогеніду з 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном у системі розчинників, яка містить метилтетрагідрофуран;

б) використання продукту стадії а) для отримання протіоконазолу.

В одному варіанті здійснення використання продукту стадії а) для отримання протіоконазолу включає піддавання реакції продукту стадії а) з 1,2,4-тріазолом з отриманням 2-(1-хлорциклопропіл)-1-(2-хлорфеніл)-3-(1H-1,2,4-тріазол-1-іл)пропан-2-олу; та піддавання реакції продукту цієї стадії з сіркою з утворенням протіоконазолу;

Отже, в одному варіанті здійснення запропонований спосіб отримання протіоконазолу, який включає:

с) реакцію Грільєра 2-хлорбензилгалогеніду з 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном у системі розчинників, яка містить метилтетрагідрофуран;

d) реакцію продукту стадії а) з 1,2,4-тріазолом з утворенням 2-(1-хлорциклопропіл)-1-(2-хлорфеніл)-3-(1H-1,2,4-тріазол-1-іл)пропан-2-олу; і

5 е) реакцію продукту стадії b) з сіркою з утворенням протіоконазолу.

В одному варіанті здійснення система розчинників цього винаходу містить щонайменше інший розчинник.

В одному варіанті здійснення система розчинників цього винаходу містить щонайменше інший розчинник, вибраний з розчинників, прийнятних для реагентів Грільєра.

10 В іншому варіанті здійснення система розчинників цього винаходу містить щонайменше інший розчинник, вибраний з аліфатичних або ароматичних вуглеводнів.

У переважному варіанті здійснення система розчинників цього винаходу містить щонайменше інший розчинник, вибраний з ароматичних вуглеводнів.

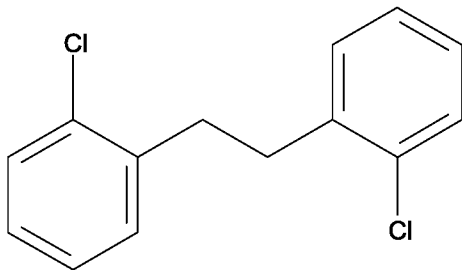
У ще одному варіанті здійснення аліфатичні розчинники включають гексани та гептани.

15 В іншому варіанті здійснення ароматичні розчинники включають толуен і ксилен.

У переважному варіанті здійснення система розчинників цього винаходу містить толуен.

Було виявлено, що протіоконазол, отриманий з використанням способу винаходу, по суті не містить димерної домішки формули III.

20 В іншому варіанті здійснення в цьому винаході додатково запропонований протіоконазол, який по суті не містить 1-хлор-2-[2-(2-хлорфеніл)етил]бензолу формули III:



(III)

25 У контексті цього документа термін "по суті не містить" означає, що протіоконазол містить менше 10 %, переважно менше 5 % та найбільш переважно менше 3 % сполуки 1-хлор-2-[2-(2-хлорфеніл)етил]бензолу формули III.

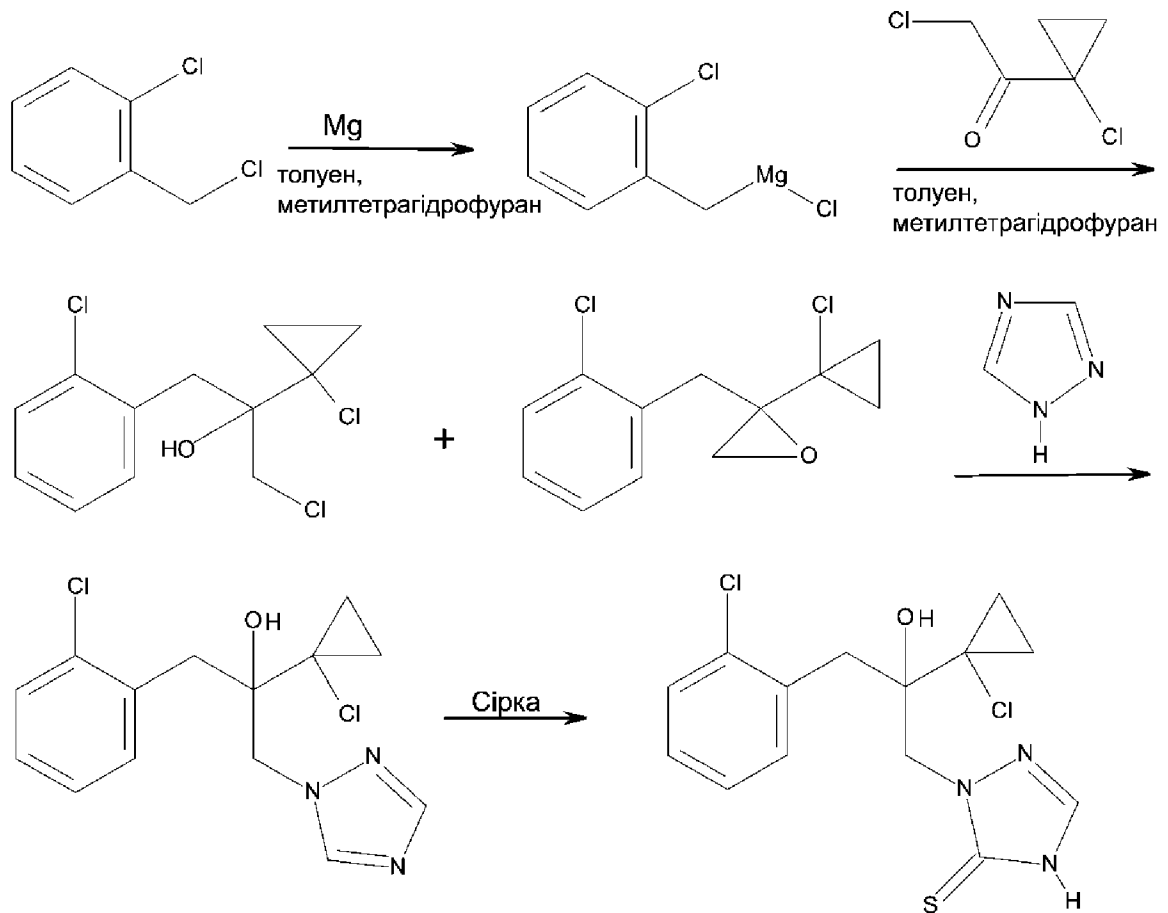
В одному варіанті здійснення спосіб, який має ознаки винаходу, дозволяє отримати сполуку формули (III) в кількості менше 5 %.

У переважному варіанті здійснення спосіб, який має ознаки винаходу, дозволяє отримати сполуку формули III в кількості менше 3 %.

30 В іншому переважному варіанті здійснення спосіб дозволяє отримати сполуку формули III в кількості менше 1 %.

Перебіг способу згідно з винаходом в цьому варіанті здійснення можна проілюструвати на схемі 2, як показано нижче:

Схема 2:



У переважному варіанті здійснення запропонований спосіб отримання протіокназолу, який включає:

- 5 а) реакцію Грільєра 2-хлорбензилхлориду з 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном у системі розчинників, яка містить метилтетрагідрофуран;  
 б) піддавання реакції продукту стадії (а) з 1,2,4-тріазолом і основою в органічному розчиннику з утворенням 2-(1-хлорциклопропіл)-1-(2-хлорфеніл)-3-(1H-1,2,4-тріазол -1-іл)пропан-2-олу; і  
 10 в) піддавання реакції продукту стадії (б) з порошком сірки в органічному розчиннику з утворенням протіокназолу.

В одному з варіантів здійснення реакцію Грільєра на стадії (а) проводять в системі розчинників, яка містить толуен та метилтетрагідрофуран, причому співвідношення метилтетрагідрофурану й толуену знаходиться в діапазоні від 1: 5 до 5: 1

- 15 У переважному варіанті здійснення співвідношення метилтетрагідрофурану й толуену для стадії (а) реакції знаходиться в діапазоні від 1: 3 до 3: 1.

В одному варіанті здійснення реакцію Грільєра стадії (а) проводять шляхом одночасного додавання 2-хлорбензилхлориду та магнію.

- 20 В іншому варіанті здійснення реакцію Грільєра на стадії (а) проводять шляхом послідовного додавання магнію та 2-хлорбензилхлориду.

Реакцію з 1,2,4-тріазолом стадії (б) проводять відомими способами.

У цьому винаході реакція стадії (б) досягається за допомогою піддавання реакції продукту стадії (а) з 1,2,4-тріазолом у органічному розчиннику в присутності основи.

- 25 В одному варіанті здійснення прийнятна основа для стадії (б) вибрана з органічної або неорганічної основи.

Переважно основа вибрана з гідроксидів лужних або лужноземельних металів, карбонатів лужних металів або амінів.

В іншому переважному варіанті здійснення основа для стадії (б) вибрана з карбонату лужних металів, як-от карбонат калію, карбонат натрію.

- 30 В одному варіанті здійснення прийнятний органічний розчинник для проведення стадії (б) способу вибраний з етерів, гліколей, тетрагідрофурану, діоксану або полярних розчинників, як-от N-метилпіролідон, диметилсульфоксид або диметилформамід.

У переважному варіанті здійснення органічний розчинник для проведення стадії (b) способу вибраний з полярних розчинників, як-от N-метилпіролідон, диметилсульфоксид або диметилформамід.

Реакцію з сіркою на стадії (c) проводять відомими способами.

5 У цьому винаході реакція з сіркою на стадії (c) досягається за допомогою піддавання реакції продукту стадії (b) з порошком сірки в органічному розчиннику.

В одному варіанті здійснення прийнятний органічний розчинник для проведення стадії (c) способу вибраний з полярних розчинників, як-от N-метилпіролідон, диметилсульфоксид або диметилформамід.

10 Відповідно до іншого аспекту у винаході запропоновано застосування системи розчинників згідно з цим винаходом для отримання сполук формули (I) та сполук формули (II) або їх суміші.

У цьому винаході додатково запропонований спосіб застосування системи розчинників, яка містить метилтетрагідрофуран, для отримання протіконазолу.

15 Отже, в цьому варіанті здійснення в цьому винаході також запропоновано протіконазол, отриманий способом, який протікає через проміжні сполуки 1-хлор-2-(1-хлорциклопропіл)-3-(2-хлорфеніл)пропан-2-ол або 2-(1-хлорциклопропіл)-2-[(2-хлорфеніл)метил]оксиран або їх суміш, причому зазначені проміжні сполуки отримують за допомогою піддавання реакції 2-хлорбензилгалогеніду з 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном у системі розчинників, яка містить метилтетрагідрофуран.

20 В одному з варіантів здійснення винахід забезпечує використання системи розчинників, яка містить метилтетрагідрофуран, для отримання сполук формули (I) і сполук формули (II) або їх суміші.

В іншому варіанті здійснення в винаході запропоновано застосування системи розчинників, яка містить толуен і метилтетрагідрофуран, для отримання сполук формули (I) та сполук формули (II) або їх суміші.

25 У переважному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано застосування системи розчинників, яка містить толуен і метилтетрагідрофуран, для отримання сполук формули (I) та сполук формули (II) або їх суміші, причому зазначений спосіб включає реакцію Грін'єра 2-хлорбензилхлориду та магній для отримання комплексу магнію в зазначеній системі розчинників з подальшою реакцією з 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном.

30 В іншому варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано застосування системи розчинників, яка містить толуен і метилтетрагідрофуран, для отримання протіконазолу, який по суті не містить сполуки формули III.

35 Цей винахід детально пояснено наведеними вище прикладами. Однак слід розуміти, що обсяг цього винаходу жодним чином не обмежується цими прикладами. Для будь-якого фахівця в цій галузі техніки буде зрозуміло, що цей винахід включає нижчезазначені приклади, а також додатково може бути модифікований і змінений в межах технічного обсягу цього винаходу.

Приклади

40 Приклади, описані нижче, служать для ілюстрації варіантів здійснення цього винаходу та не обмежують обсяг цього винаходу.

Приклад 1. Отримання 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропіл)оксирану та 1-хлор-2-(1-хлорциклопропіл)-3-(2-хлорфеніл)пропан-2-олу (згідно з цим винаходом)

45 До перемішуваної суміші магнієвих пластифікаторів (29,0 г, 1,2 моль) та йоду (2,0 г, 0,0157 моль) в толуені (68 мл) і 2-метилтетрагідрофурані (32 мл) по краплях додавали суміш 2-хлорбензилхлориду (163,0 г 1,0 моль) в толуені (230 мл) та 2-метилтетрагідрофурані (110 мл) при 20-30 °C. Реакційну суміш охолоджували до 0-10 °C й до неї по краплях додавали 1-хлор-1-хлорацетилциклопропан (153 г, 0,95 моль) у 2-метилтетрагідрофурані (40 мл) та толуені (120 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Суміш толуену та 2-метилтетрагідрофурану упарювали при зниженому тиску та реакційну масу охолоджували до 10 °C. До реакційної маси додавали воду (350 мл), а потім хлороводневу кислоту (30 %, 170 г) та перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Органічний шар відокремлювали, сушили й упарювали при зниженому тиску з отриманням 247 г суміші 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропіл)оксирану та 1-хлор-2-(1-хлорциклопропіл)-3-(2-хлорфеніл)пропан-2-олу. Неочищену масу 247 г проаналізували як таку, що містить 54,02 % 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропіл)оксирану та 14,06 % 1-хлор-2-(1-хлорциклопропіл)-3-(2-хлорфеніл)пропан-2-олу. Відповідно, вихід становить 70,8 % в розрахунку на 1-хлор-1-хлорацетилциклопропан. Вміст димера: 3,5 %.

55 Приклад 2. Отримання 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропіл)оксирану та 1-хлор-2-(1-хлорциклопропіл)-3-(2-хлорфеніл)пропан-2-олу (порівняльний приклад згідно з US5099040)

Суміш магнієвих пластівців (17,0 г, 0,708 моль) та йоду (0,5 г) обробляли толуеном (80 мл), тетрагідрофураном (20 мл) і 2-хлорбензилхлоридом (1 г, 0,006 моль) при 20 °С. Суміш 2-хлорбензилхлориду (97,0 г, 0,60 моль) в толуені (338 мл) та тетрагідрофурани (42 мл) додавали до нього по краплях протягом 5 годин при 50-55 °С. Після завершення додавання суміші давали прореагувати протягом 30 хвилин при 50-55 °С. Реакційну суміш охолоджували до 20 °С, а магній, який не прореагував, декантували. У декантовану реакційну суміш по краплях додавали 1-хлор-1-хлорацетилциклопропан (89 г, 0,58 моль) протягом 45 хвилин при 20-30 °С, і реакційну суміш додатково перемішували протягом 30 хвилин. Реакційну суміш виливали в розчин концентрованої сірчаної кислоти (24 г) і води (170 г) протягом 30 хвилин при 0-20 °С. Органічний шар відокремлювали та промивали водою. Органічний шар сушили та упарювали при зниженому тиску з отриманням суміші 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропіл)оксирану та 1-хлор-2-(1-хлорциклопропіл)-3-(2-хлорфеніл)пропан-2-олу. Неочищену масу 145 г проаналізували як таку, що містить 27,69 % 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропіл)оксирану та 10,36 % 1-хлор-2-(1-хлорциклопропіл)-3-(2-хлорфеніл)пропан-2-олу. Відповідно, вихід становить 49,92 % в розрахунку на 1-хлор-1-хлорацетилциклопропан. Вміст димера: 28,84 %

У наведеній нижче таблиці 1 описані приклади 3-11, отримані згідно з цим винаходом. Приклад 2 являє собою порівняльний зразок, отриманий з використанням в якості розчинників ТГФ і толуену.

Таблиця 1.

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

\*Використовуваний розчинник являє собою тетрагідрофуран: толуен

З наведеної вище таблиці очевидно, що спосіб згідно з цим винаходом привів до переваги високого виходу продукту. Приклад 2 (порівняльний приклад) призводить до отримання великої кількості димеру в якості побічного продукту, що робить спосіб непридатним.

Приклад 12. Отримання протіоконазолу

Стадія а). Отримання 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропіл)оксирану та 1-хлор-2-(1-хлорциклопропіл)-3-(2-хлорфеніл)пропан-2-олу

При дотриманні способу прикладу 1 отримували суміш 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропіл)оксирану та 1-хлор-2-(1-хлорциклопропіл)-3-(2-хлорфеніл)пропан-2-олу.

Стадія б). Отримання 2-(1-хлорциклопропіл)-1-(2-хлорфеніл)-3-(1,2,4-тріазол-1-іл)пропан-2-олу.

Суміш 1,2,4-тріазолу (431 г), карбонату калію (861 г) в диметилформаміді (ДМФ) (704 г) нагрівають до 80-85 °С протягом 1,0 години. До цієї суміші по краплях додають 1-хлор-2-(1-хлорциклопропіл)-3-(2-хлорфеніл)пропан-2-ол і 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропіл)оксиран (577 г) в ДМФ (450 г), і реакційну суміш нагрівають до 80-85 °С протягом 3 годин. Потім суміш охолоджують до кімнатної температури та фільтрують з отриманням залишку. Отриманий таким чином залишок промивають частинами ДМФ, а потім фільтрат упарюють при зниженому тиску з отриманням неочищеної маси. Потім неочищену масу розчиняють в толуені (900 г) та воді (700 г) при безперервному перемішуванні при 65-70 °С протягом 1,0 години. Отриману суміш охолоджують та фільтрують. Отриманий фільтрат упарюють при зниженому тиску й потім

кристалізують з ізопропанолу з отриманням 314 г 2-(1-хлорциклопропіл)-1-(2-хлорфеніл)-3-(1,2,4-тріазол-1-іл)пропан-2-олу.

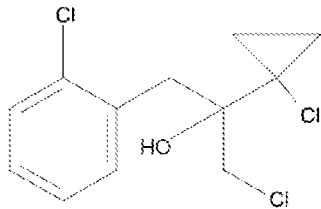
Стадія С). Отримання протіоконазолу

5 Суміш ДМФ (80,0 г), 2-(1-хлорциклопропіл)-1-(2-хлорфеніл)-3-(1,2,4-тріазол-1-іл)пропан-2-олу (80,0 г) та сірки (21,0 г) нагрівають при 160-165 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджують до 20 °С, а сірку, яка не прореагувала, фільтрують. Фільтрат упарюють при зниженому тиску. До залишку додають толуен (350,0 г) та розчин лугу (7,0 %, 200 г) і перемішують протягом 30 хвилин при 70 °С. Шари розділяють. До водного шару додають толуен (350,0 г) і розчин підкислюють за допомогою 15,0 % НСІ до рН 4-5. Суміш охолоджують до 5 °С і утворену тверду речовину промивають водою, а потім толуеном (100,0 г). Неочищену тверду речовину кристалізують з метанолу (100,0 г) після обробки деревним вугіллям з отриманням 70,0 г (чистота 98,0 %) протіоконазолу.

15 Цей винахід детально пояснено за допомогою наведених вище прикладів. Однак слід розуміти, що обсяг цього винаходу жодним чином не обмежується цими прикладами. Для будь-якого фахівця в цій галузі буде зрозуміло, що цей винахід включає вищезазначені приклади, а також може бути модифікований і змінений в межах технічного обсягу цього винаходу.

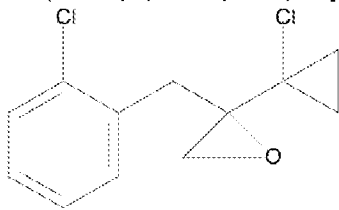
### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

20 Спосіб одержання суміші 1-хлор-2-(1-хлорциклопропіл)-3-(2-хлорфеніл)пропан-2-олу формули (I)



(I)

та 2-(1-хлорциклопропіл)-2-[(2-хлорфеніл)метил]оксирану формули (II):



(II)

25 який включає реакцію Грін'єра 2-хлорбензилгалогеніду з 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном, причому зазначену реакцію проводять за температури від 0 до 100 °С, який **відрізняється** тим, що зазначену реакцію проводять у системі розчинників, яка містить 2-метилтетрагідрофуран і толуен у співвідношенні від 1:5 до 5:1.

2. Спосіб за п. 1, в якому 2-хлорбензилгалогенід являє собою 2-хлорбензилхлорид.

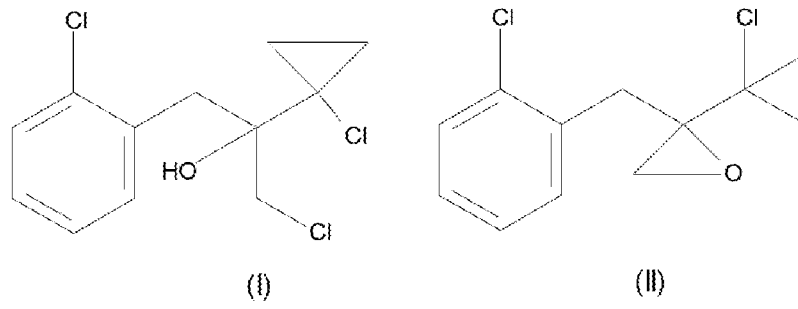
3. Спосіб одержання протіоконазолу, який включає:

30 (a) реакцію Грін'єра 2-хлорбензилгалогеніду з 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном у системі розчинників, яка містить 2-метилтетрагідрофуран і толуен у співвідношенні від 1:5 до 5:1;

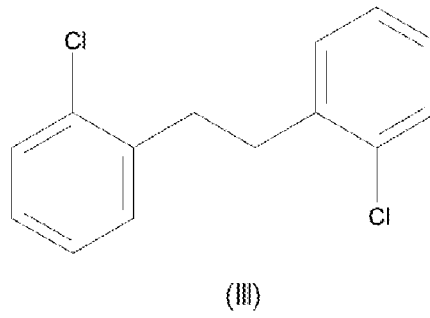
(b) піддавання реакції продукту стадії (a) з 1,2,4-тріазолом з утворенням 2-(1-хлорциклопропіл)-1-(2-хлорфеніл)-3-(1H-1,2,4-тріазол-1-іл)пропан-2-олу; і

(c) піддавання реакції продукту стадії (b) з сіркою з утворенням протіоконазолу.

35 4. Застосування системи розчинників, яка містить 2-метилтетрагідрофуран і толуен у співвідношенні від 1:5 до 5:1, для одержання суміші 1-хлор-2-(1-хлорциклопропіл)-3-(2-хлорфеніл)пропан-2-олу та 2-(1-хлорциклопропіл)-2-[(2-хлорфеніл)метил]оксирану шляхом проведення реакції Грін'єра 2-хлорбензилгалогеніду з 1-хлор-1-хлорацетилциклопропаном за температури від 0 до 100 °С.



Фиг. 1



Фиг. 2