

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07C 69/743

C07C 69/65

C07C 67/30 C07C 67/27

C07C 43/32

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94192288. X

[45]授权公告日 2001 年 5 月 2 日

[11]授权公告号 CN 1065235C

[22]申请日 1994.5.25 [24]颁证日 2000.12.29

[21]申请号 94192288. X

[30]优先权

[32]1993.5.28 [33]GB [31]9311054.2

[86]国际申请 PCT/GB94/01139 1994.5.25

[87]国际公布 WO94/27951 英 1994.12.8

[85]进入国家阶段日期 1995.11.28

[73]专利权人 曾尼卡有限公司

地址 英国英格兰伦敦

[72]发明人 M·C·鲍登 M·D·特恩布尔

[56]参考文献

GBA1531750 1978.11.8 C07C67/00

GBA2000764 1979.1.17 C07C69/74

VSA4113968 1978.9.12 C07C67/30

审查员 黄 赤

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜 姜建成

权利要求书 2 页 说明书 10 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 环丙烷酯的制备方法

[57]摘要

本发明披露了一种制备 3(2-氯-3,3,3-三氟丙-1-烯-1-基)-2,2-二甲基环丙烷羧酸的低级烷基酯的方法,该方法包括如下步骤:(a)将式(I)化合物:

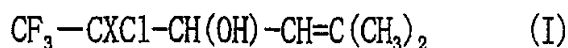
$\text{CF}_3 - \text{CXCl} - \text{CH}(\text{OH}) - \text{CH} = \text{C}(\text{CH}_3)_2$, 式中 X 为氯或溴,在至少催化量的酸 催化剂存在下,于升高的温度下与每个烷基至多含四个碳原子的原乙酸三低级烷基酯反应足够长的时间,得到式(III)化合物: $\text{CF}_3 - \text{CXCl} - \text{CH} = \text{CH} - \text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$, 式中 R 为至多含四个碳原子的烷基;和(b)用至少一摩尔当量的碱处理式(III)化合物,得到所述的 3-(2-氯-3,3,3-三氟丙-1-烯-1-基)-2,2-二甲基环丙烷羧酸的烷基酯。这些产物可用作杀虫剂的中间体。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

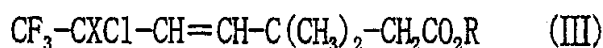
1. 一种制备 3-(2-氯-3, 3, 3-三氟丙-1-烯-1-基)-2, 2-二甲基环丙烷羧酸的多至 4 个碳原子的低级烷基酯的方法, 该方法包括如下步骤:

(a) 在碱金属低级醇盐、碱金属氢化物或氨化物存在下, 于极性非质子传递溶剂中使下式 (II) 化合物与 3-甲基丁-2-烯-1-醛反应, 得到式 (I) 化合物:



在式 (II) 和 (I) 中 X 为氯或溴;

(b) 在至少催化量的酸催化剂存在下, 在通过本方法产生的醇能从反应区除去的条件下, 将上述得到的式 (I) 化合物与每个烷基含至多四个碳原子的原乙酸三低级烷基酯反应足够的时间, 得到下式 (III) 化合物:



式 (III) 中 X 的定义同上, R 为至多含四个碳原子的烷基; 和

(c) 用至少一摩尔当量的碱处理所述的式 (III) 化合物, 得到所述的 3-(2-氯-3, 3, 3-三氟丙-1-烯-1-基)-2, 2-二甲基环丙烷羧酸的烷基酯。

2. 权利要求 1 的方法, 其中原乙酸三低级烷基酯为原乙酸三甲酯或原乙酸三乙酯。

3. 权利要求 1 或 2 的方法, 其中在步骤 (b) 中使用的酸为脂族羧酸、或烷烃或芳烃磺酸。

4. 如权利要求 1 或 2 的方法, 其中在步骤 (c) 中使用的碱为碱金属醇盐。

5. 权利要求 1 的方法, 其中式 (II) 的化合物为 1, 1-二氯-2, 2, 2-三氟乙烷。

6. 权利要求 1 的方法, 其中反应步骤 (a) 在一种碱金属醇盐和一种极性非质子传递溶剂中进行。

00-07-31

7. 权利要求 1 的方法，其中用活性粘土替代步骤(b)中的酸催化剂。
8. 权利要求 7 的方法，其中活性粘土为蒙脱土。

98 07 08

说明书

环丙烷酯的制备方法

本发明涉及制备在有价值农药的合成中有用的某些环丙烷酯的新方法。

GB1531750 公开了一种生产 γ -卤代- δ -不饱和的和 ϵ -三卤代- γ -不饱和的羧酸酯的制备方法。

3-(2-氯-3,3,3-三氟丙-1-烯-1-基)-2,2-二甲基环丙烷羧酸与例如 3-苯氧基苄醇、 α -氰基-3-苯氧基苄醇和 2-甲基-3-苯基苄醇的酯是重要的杀虫和杀螨产品，而且在这些产品的制造中，该酸的单烷基酯是重要的中间体。为了增加制造者的灵活性，以与价格的波动以及原料的利用率相适应，希望创立出新颖的制备这些中间体的方法。

本发明涉及能用来获得上述酸及其酯的新颖的制备方法。

因此，本发明提供 3-(2-氯-3,3,3-三氟丙-1-烯-1-基)-2,2-二甲基环丙烷羧酸的低级烷基酯的制备方法，其中 R 为至多四个碳原子的烷基，该方法包括：(a) 在至少催化量的酸存在下将结构式 (I) 的化合物与每个烷基至多含四个碳原子的原乙酸三低级烷基酯反应，得到式中 R 为至多四个碳原子的结构式 (III) 的化合物；和 (b) 用至少一摩尔当量碱处理所述的结构式 (III) 的化合物，得到 3-(2-氯-3,3,3-三氟丙-1-烯-1-基)-2,2-二甲基环丙烷羧酸的低级烷基酯。

如果希望的话，可对所述的低级烷基酯进一步进行水解处理而得到该羧酸。

优选原乙酸三低级烷基酯选自原乙酸三甲酯和原乙酸三乙酯。

在步骤(a)中使用的酸最好是单羧酸如丙酸或丁酸，例如异丁酸或烷烃或芳烃磺酸，例如对-甲苯磺酸。另外，该反应可在活性粘土如蒙脱土的存在下进行。对于本方法而言，蒙脱土KSF是特别适宜的催化剂。在通过本方法产生的醇能从反应区除去的条件下，在升高的温度下最好是在回流温度下进行本方法。将反应物加热足够的时间，以得到结构式(III)的希望的产物。

在步骤(b)中使用的碱最好是碱金属醇盐，而且本方法可以在合适的溶剂或稀释剂例如极性非质子传递溶剂如二甲基甲酰胺中或在过量的与碱金属醇盐相应的醇中进行。叔丁醇钠或钾为优选的碱，该反应优选在二甲基甲酰胺中进行。优选在催化量的链烷醇如叔丁醇的存在下，也可以使用其它碱如碱金属酰胺，例如氨基钠，或碱金属二甲硅烷叠氮化物，例如二甲硅烷叠氮化钠。

在上述方法的步骤(a)中，据信，式(I)的化合物与原乙酸三烷基酯的反应首先形成结构式(IV)的化合物，式(IV)中X为氯或溴，R为至多四个碳原子的烷基。通过对反应物加热足够时间，能分离出式(IV)的化合物，从而得到式(IV)的化合物。但加热时间不足的话，得到式(III)的化合物。据信，式(IV)的化合物在先前还没被描述过，据信特别是下面具体的化合物是新的化合物：

5-溴-5-氯-4-(1,1-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-6,6,6-三氟己-2-烯，

5,5-二氯-4-(1,1-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-6,6,6-三氟己-2-烯，

5-溴-5-氯-4-(1,1-二甲氧基乙氧基)-2-甲基-6,6,6-三氟己-2-烯，和

5, 5-二氯-4-(1, 1-二甲氧基乙氧基)-2-甲基-6, 6, 6-三氟己-2-烯。

在本发明方法条件下, 式(IV)的化合物进行重排而形成式(III)的化合物。据信, 式(III)的化合物在先前也没有被描述过; 据信, 特别是下面具体的化合物是新的化合物:

6-溴-6-氯-3, 3-二甲基-7, 7, 7-三氟庚-4-烯酸乙酯,

6-溴-6-氯-3, 3-二甲基-7, 7, 7-三氟庚-4-烯酸甲酯,

6, 6-二氯-3, 3-二甲基-7, 7, 7-三氟庚-4-烯酸乙酸,
和

6, 6-二氯-3, 3-二甲基-7, 7, 7-三氟庚-4-烯酸甲酯。

本发明的另一方面提供了一种获得如上定义的式(I)化合物的方法, 式(I)中X为氯或溴, 该方法包括在强碱和惰性溶剂存在下将结构式(II)的化合物与3-甲基丁-2-烯-1-醛反应。

当式(I)的化合物为5, 5-二氯-4-羟基-2-甲基-6, 6, 6-三氟己-2-烯时, 式(II)的化合物为1, 1-二氯-2, 2, 2-三氟乙烷。

当式(I)的化合物为5-溴-5-氯-4-羟基-2-甲基-6, 6, 6-三氟己-2-烯时, 式(II)的化合物为1-溴-1-氯-2, 2, 2-三氟乙烷。5-溴-5-氯-4-羟基-2-甲基-6, 6, 6-三氟己-2-烯先前还没被描述过。

本方法是在强碱存在下进行的, 据信, 是通过产生随后与醛反应的全卤化烷基离子而起作用的。合适的强碱包括, 碱金属低级醇盐, 如异丙醇钠或钾, 或叔丁醇钠或钾; 但也可以使用其它碱, 如碱金属

氢化物 and 金属胺化物。

本方法优选在低温进行，以避免产生不希望的副产物。特别是在使用极性非质子传递溶剂时，优选的温度为 -80 至 0°C 。可用于本方法的极性非质子传递溶剂的特定例子包括：酰胺如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺和二-正丁基乙酰胺；环醚如四氢呋喃、四氢吡喃和二噁烷；乙二醇醚如乙二醇二甲醚、和乙二醇二乙醚；以及亚砜如二甲基亚砜。然而也可以使用其它惰性溶剂，如芳香烃，例如甲苯。

本方法能以优良的得率和纯度制备结构式 (I) 的化合物，并使得希望的产物容易分离；并能容易地回收和循环任何未反应的或过量的结构式 (II) 的化合物。

有关本方法的进一步的特点是，通过本方法能制备结构式 (I) 的化合物，并且能在下面实施例中列出的 3 - (2 - 氯 - 3, 3, 3 - 三氟丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) - 2, 2 - 二甲基环丙烷羧酸酯的合成中使用。

通过下面实施例将进一步说明本发明的方法。

实施例 1

本例说明 5, 5 - 二氯 - 4 - 羟基 - 2 - 甲基 - 6, 6, 6 - 三氟己 - 2 - 烯的制备

用 20 分钟将叔丁醇钠 (2.4ml 42% 的无水二甲基甲酰胺溶液) 滴加至在氮气氛下通过外部冷却而保持在 -65°C 的 1, 1 - 二氯 - 2, 2, 2 - 三氟乙烷 (1.38g)、3 - 甲基丁 - 2 - 烯 - 1 - 醛 (0.636g) 和无水四氢呋喃 (30ml) 的搅拌混合物中，并且在添加完毕后在此温度再将该搅拌混合物保持 30 分钟。除去外部冷却，并通过滴加饱和氯化铵水溶液而抑制该反应，直至温度升至 -20°C 为止。然后搅拌该

混合物，直至温度升至室温（约20℃）。

分离水相和有机相，用二氯甲烷（ $2 \times 20\text{ml}$ ）萃取水相，并将萃取液与有机相结合，再用无水 Na_2SO_4 干燥。在减压下通过蒸发除去溶剂后，将剩余物溶于己烷（ 20ml ）并用盐水（ $3 \times 5\text{ml}$ ）洗涤，再用无水 Na_2SO_4 干燥，然后在减压下通过除去溶剂而浓缩。将剩余物溶于乙酸乙酯和石油醚（沸程40–60℃）（体积比，1 : 6， 20ml ）的混合物中，并通过载至短硅柱（ 3.75cm ）上并用相同的混合物（ 400ml ）洗脱而提纯。通过色谱法检查三个顺序的馏分，以确定希望的产物在头两个馏分中。通过在减压下蒸发溶剂而浓缩洗脱液，并通过核磁共振光谱和气相色谱–质谱分析确定该剩余物（ 1.33g ）为5, 5-二氯-4-羟基-2-甲基-6, 6, 6-三氟己-2-烯。

实施例 2

本例说明5-溴-5-氯-4-羟基-2-甲基-6, 6, 6-三氟己-2-烯的制备。

用5分钟将叔丁醇钠（ 1.39g ，42%的无水二甲基甲酰胺）滴加至通过在氮气氛下的外部冷却而维持在 -78°C 的1-溴-1-氯-2, 2, 2-三氟乙烷（ 0.535ml ）、3-甲基丁-1-烯-1-醛（ 0.538ml ）和无水四氢呋喃（ 10ml ）的搅拌混合物中。然后，在此温度再将该混合物搅拌40分钟，然后除去外部冷却并通过滴加饱和 NH_4Cl 水溶液而抑制该反应。然后将该混合物分配在水和二异丙醚之间，并分离水相，水二异丙醚（ $3 \times 25\text{ml}$ ）洗涤，再将洗液与有机相结合。用盐水洗涤有机相，用无水 Na_2SO_4 干燥并通过减压蒸发而浓缩。在通过与前例中所述相同的步骤提纯后，得到由核磁共振和红

外光谱确定的 5-溴-5-氯-4-羟基-2-甲基-6,6,6-三氟己-2-烯 (1.39g)。

实施例 3

本例说明 5-溴-5-氯-4-羟基-2-甲基-6,6,6-三氟己-2-烯的制备。

将四氢呋喃 (230ml) 和叔丁醇钠 (57.6g, 40% w/v 的二甲基甲酰胺溶液) 加至分颈反应瓶中, 并搅拌冷却至 -60°C 。同时用 25 分钟加入 1-溴-1-氯-2,2,2-三氟乙烷 (47.6g) 和千里光醛 (20.9g), 然后再将该混合物在 -60°C 搅拌另外 30 分钟。在完成反应后, 通过控制添加饱和 NH_4Cl 溶液 (120ml) 而抑制该混合物。然后将己烷 (500ml) 添加至该混合物中, 分离水相并再用己烷 ($2 \times 500\text{ml}$) 进行萃取。先用盐水 ($2 \times 100\text{ml}$)、再用水 ($3 \times 20\text{ml}$) 洗涤结合的有机相。用 Na_2SO_4 干燥再真空浓缩, 得至产品: 5-溴-5-氯-4-羟基-2-甲基-6,6,6-三氟己-2-烯, 可流动性的黄色油 (50.1g, 得率 70%)。

$^1\text{H NMR}$: 1.30 (3H, s, : CMe_2); 1.35 (3H, s, : CMe); 1.85 (1H, br, OH); 4.20 和 4.30 (1H, d, CHOH 非对映体); 4.90 (1H, d, :CH)。

MS: 195 ($\text{CF}_3\text{CClBr}^+$), 85 ($\text{M}^+ - \text{CF}_3\text{CClBr}$)。IR: 3400cm^{-1} 。

实施例 4

本例说明 5-溴-5-氯-4-(1,1-二甲氧基乙氧基)-2-甲基-6,6,6-三氟己-2-烯的制备。

将 5-溴-5-氯-4-羟基-2-甲基-6,6,6-三氟己-

2-烯 (10.0g), 原乙酸三甲酯 (48.0g) 和异丁酸 (0.29g) 加入装有氮入口/扩散器、温度计和装有 5 A 分子筛的迪安-斯达克接受器的圆底烧瓶中。搅拌加热该混合物, 以回流, 并收集馏出液, 直至反应物温度升至111°C (约 1 小时) 为止。一旦反应完成, 就通过减压蒸发除去剩余的原乙酸三甲酯 (约50°, 50mmHg), 以得到产物 5-溴-5-氯-4-(1,1-二甲氧基乙氧基)-2-甲基-6,6,6-三氟己-2-烯, 橙色油 (10.9g, 得率85%)。

^1H NMR 1.45 (3H, s:MeCOMe); 1.75 (3H, s:CMe₂); 1.85 (3H, s:CMe₂); 3.28 (3H, s, OMe); 3.30 (3H, s, OMe); 4.98 和5.02 (1H, d, CHOR-非对映体); 5.35 (1H, d, :CH)。

MS: 89 (MeC(COMe)₂⁺)。

实施例 5

本例说明 6-溴-6-氯-3,3-二甲基-7,7,7-三氟庚-4-烯酸甲酯的制备

将 5-溴-5-氯-4-羟基-2-甲基-6,6,6-三氟己-2-烯 (10.0g), 原乙酸三甲酯 (16.0g) 和蒙脱土KSF (0.5g) 加入装有氮气入口/扩散器、温度计和蒸馏头 (still-head) 的圆底烧瓶中。搅拌加热该混合物, 并收集甲醇-原乙酸三甲酯蒸出液, 直至反应器温度升至111°C (约 1 小时) 为止。然后加热至135°C并在此温度保持 1 小时。然后再加入甲醇/原乙酸三甲酯蒸出液, 并重复两次蒸馏步骤。一旦反应完毕, 就通过真空蒸发而除去剩余的原乙酸三甲酯 (约50°C, 100mmHg), 以得到产物 6-溴-6-氯-3,3-二甲基-7,7,7-三氟庚-4-烯酸甲酯, 棕色油 (7.8g, 得率59%)。

^1H NMR: 1.20 (6H, s, CMe_2); 2.40 (2H, s, $\text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{Me}$); 3.65 (3H, s, OMe); 5.75 (1H, d, CH); 6.45 (1H, d, CH)。
MS: 305 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$); 257 ($\text{M}^+ - \text{Br}$)。 IR: 1750cm^{-1} 。

实施例 6

本例说明6, 6-二氯-3, 3-二甲基-7, 7, 7-三氟庚-4-烯酸乙酯的制备。

在回流温度加热原乙酸三乙酯 (25ml), 5, 5-二氯-4-羟基-2-甲基-6, 6, 6-三氟己-2-烯 (3.5g) 和异丁酸 (0.11g) 的混合物。将回流挥发物冷凝并收集在含分子筛 (4A) 的迪安-斯达克装置中, 以收集到产物乙醇, 并从返回至混合物中的原乙酸酯中分离出乙醇。30分钟后, 通过减压蒸发除去更多的挥发成分, 并收集剩余的油 (主要由5, 5-二氯-4-(1, 1-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-6, 6, 6-三氟己-2-烯组成, 3.8g)。然后在含分子筛 (4A) 的冷凝器下于回流温度用异丁酸将该油加热16小时, 以从冷凝物中除去乙醇。通过利用15:1 (体积) 的己烷: 乙酸乙酯混合物 (洗脱液) 和硅胶柱 (230-400 目, $60\text{\AA}$), 通过柱色谱法提纯剩余的油, 得到6, 6-二氯-3, 3-二甲基-7, 7, 7-三氟庚-4-烯酸乙酯, 由核磁共振和气相色谱质谱确定。

实施例 7

本例说明6, 6-二氯-3, 3-二甲基-7, 7, 7-三氟庚-4-烯酸甲酯的制备。

使用与例6所述相同的步骤, 从而从原乙酸三甲酯 (70ml), 5, 5-二氯-4-羟基-2-甲基-6, 6, 6-三氟己-2-烯 (10g)

和异丁酸 (0.37g) 的混合物中得到产物。

实施例 8

本例说明 3 - (2 - 氯 - 3, 3, 3 - 三氟丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) - 2, 2 - 二甲基环丙烷羧酸乙酯的制备。

在氮气氛下将在二甲基甲酰胺 (10ml) 中的 6, 6 - 二氯 - 3, 3 - 二甲基 - 7, 7, 7 - 三氟庚 - 4 - 烯酸乙酯 (0.1g) 的搅拌液冷却至 -25℃, 并滴加叔丁醇钠 (0.1ml, 42% 的二甲基甲酰胺溶液)。30 分钟后, 再滴加另外五滴叔丁醇钠溶液, 并且在用 10 分钟用饱和 NH₄ Cl 溶液对该反应进行抑制前, 将该混合物再搅拌 15 分钟。加水 (40ml) 并用己烷 (3 × 40ml) 萃取混合物, 再用盐水 (20ml) 洗涤结合的萃取物, 并用无水 Na₂ SO₄ 进行干燥。过滤并通过减压蒸发浓缩该无水溶液, 以得到为异构体混合物的 3 - (2 - 氯 - 3, 3, 3 - 三氟丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) - 2, 2 - 二甲基环丙烷羧酸乙酯。

实施例 9

本例说明 3 - (2 - 氯 - 3, 3, 3 - 三氟丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) - 2, 2 - 二甲基环丙烷羧酸甲酯的制备。

通过使用与前例所述相同的步骤, 在氮气氛 0℃ 通过用叔丁醇钠 (0.2ml, 42% 的二甲基甲酰胺溶液) 处理 6, 6 - 二氯 - 3, 3 - 二甲基 - 7, 7, 7 - 三氟庚 - 4 - 烯酸甲酯 (0.217g) 的无水二甲基甲酰胺 (10ml) 溶液而得至希望的产物。通过气相色谱质谱确定该产物主要由顺 - 3 - (Z - 2 - 氯 - 3, 3, 3 - 三氟丙 - 1 - 烯 - 1 - 基) - 2, 2 - 二甲基环丙烷羧酸甲酯组成。

说明书中的化学结构式如下：

